

LUNGE UND MEDIKAMENTE

KARL PROBST

1984 ⁵

*Dr. S.
München*

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. W. Spann

L U N G E
U N D
M E D I K A M E N T E

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl Probst
aus
Lenggries
Jahr
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Priv. Doz. Dr. Dr. L. v. Meyer

Mitberichterstatter : Prof. Dr. W. Spann

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 18.7.1985

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von September 1981 bis Januar 1985 angefertigt.

Für die Überlassung des Themas gilt mein Dank dem Direktor des Institutes,

Herrn Prof. Dr. med. W. Spann.

Besonderen Dank schulde ich

Herrn Dr. Ludwig von Meyer

für seine sachkundige Anleitung und allzeit tatkräftige Unterstützung.

Des weiteren danke ich den Mitarbeitern des Institutes für Rechtsmedizin für ihre Hilfe.

Für die Ausführung der Schreibarbeiten habe ich Frau Beate Buchberger zu danken.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Methodik	3
2.1.	Untersuchungsgut	3
2.2.	Aufbereitung	4
2.2.1.	Extraktionsvorschrift f. Diphen- hydramin	4
2.2.1.1.	Blut	4
2.2.1.2.	Organe	5
2.2.2.	Extraktionsverfahren f. Barbi- turate	5
2.2.2.1.	Blut	5
2.2.2.2.	Organe	5
2.3.	Gaschromatographie	6
2.4.	Auswertungsverfahren	7
2.4.1.	Grundlagen	7
2.4.2.	Mathematische Auswertung	8
2.4.3.	Eichkurven	9
2.4.3.1.	Diphenhydramin	9
2.4.3.2.	Barbiturate	10
2.5.	Log APC _{okt} und pka-Wert	12
3.	Untersuchungen	13
3.1.	Diphenhydramin	13
3.1.1.	Untersuchungen in der Literatur	15
3.1.1.1.	In-vitro- und Tierversuche	15
3.1.1.2.	Tödliche Vergiftungen am Menschen	18
3.1.2.	Eigene Untersuchungen	19
3.2.	Barbiturate	23
3.2.1.	Untersuchungen in der Literatur	26
3.2.1.1.	In-vitro- und Tierversuche	26
3.2.1.2.	Tödliche Vergiftungen an Menschen	28
3.2.2.	Eigene Untersuchungen	31
4.	Angaben zur Vorgeschichte, der Sek- tionsergebnisse und der chemisch- toxikologischen Analytik bei Todes- fällen nach Arzneistoffaufnahme	37

5.	Diskussion	49
6.	Zusammenfassung	56
7.	Literaturverzeichnis	57



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554825_0076

1. EINLEITUNG

Hauptaufgabe der forensischen Toxikologie ist es nicht nur, Vergiftungen als Todesursache nachzuweisen, sondern darüber hinaus zur Klärung der näheren Umstände wie Vergiftungszeitpunkt, aufgenommene Dosis, Überlebenszeit, Todeszeitpunkt etc. beizutragen. Da sich bei einer großen Anzahl von Vergiftungsformen und Giftstoffen anamnestiche und anatomisch-makropathologische bzw. mikropathologische Hinweise nur in bescheidenem Maße ergeben, muß sich zur Beantwortung obiger Fragen eine chemisch-toxikologische Untersuchung an die Sektion anschließen. Grundlage der chemisch-toxikologischen Untersuchung ist die Identifizierung und quantitative Bestimmung von Wirk- bzw. Giftstoffen in Gewebe und Gewebsflüssigkeiten. Voraussetzung dafür ist die Sicherstellung von Asservaten bei der Sektion, die unter Berücksichtigung von Parametern wie Giftaufnahme, Giftverteilung, Speicherung sowie Metabolismus, Abbau und Giftauusscheidung sinnvoll ausgewählt werden müssen.

Häufig asserviert und untersucht werden deshalb Mageninhalt bei oraler Giftaufnahme sowie das Blut als Transportmedium; des weiteren vor allem die Leber, z. T. auch das Gehirn, wegen ihrer großen Bedeutung im Stoffwechsel. Als Asservate der Ausscheidungswege werden u. a. die Niere sowie Urin und Gallenflüssigkeit herangezogen. Im Gegensatz dazu hat die Lunge für den postmortalen Nachweis von Pharmaka keine Bedeutung erlangt, ausgenommen jene Fälle, in denen Wirkstoffe auf inhalatorischem Wege aufgenommen wurden (12). Dabei ist die Lunge, abgesehen von ihrer Funktion als Organ des Gasaustausches, von großer Bedeutung in physiologisch-biochemischer Hinsicht aber auch für die Pharmakokinetik von systemisch aufgenommenen Wirkstoffen. Diese Bedeutung wird unterstrichen durch die Tatsache, daß

allein die Alveolaroberfläche ca. 50 - 80 qm (53), die der Lungenkapillaren zusätzlich 60 qm (in Ruhe) beträgt. Des weiteren zeichnet sich die Lunge durch einen hohen Blutdurchstrom von 5700 ml/min (in Ruhe) aus (54).

Die bedeutende Rolle der Lunge im Stoffwechsel körpereigener Substanzen, insbesondere der Metabolismus von Hormonen wurde von zahlreichen Autoren untersucht. Stellvertretend für viele sei hier nur auf die Arbeiten von Bennet (11) über den Histaminabbau bzw. von Bakhle (8) über den Abbau von Serotonin, bzw. Angiotensin (7) hingewiesen. Daneben wurde in Tierversuchen die Präsenz zahlreicher Enzyme in der Lunge und damit ihre Stoffwechselaktivität nachgewiesen, wie verschiedene N-Methylasen, N-Demethylasen, N-Oxidasen, C-Hydroxylasen (13). Heinemann (29) benennt noch eine Anzahl weiterer Fermente in der Lunge wie etwa Esterasen, Glucuronidasen, Sulfatasen, Peroxidasen und andere. Ebenso wurden vergleichende Untersuchungen zwischen Enzymaktivitäten in Leber und Lunge angestellt. Litterst (34) fand in der Lunge etwa 15 - 20 % der Aktivität der Leber. Während Bend (10) ähnliche Aktivitäten der Anilinhydroxylase, Biphenylhydroxylase und Benzphetamindemethylase sowohl in Lunge als auch in Leber fand, ergaben sich aus den Arbeiten von Hook (30), der Oxidaseaktivitäten verglich, und Gram (26), der verschiedene Transferasen untersuchte, geringere Stoffwechselleistungen in der Lunge als in der Leber. Dabei muß berücksichtigt werden, daß diese Versuche an Kaninchen durchgeführt wurden, so daß - aufgrund der anderen Massenverhältnisse von Lunge zu Leber - beim Menschen die Rolle der Lunge im Stoffwechsel noch höher angesetzt werden muß.

Stellt man neben der Stoffwechselleistung und der hohen Blutdurchströmung die Tatsache in Rechnung, daß die Lunge die größte Ansammlung von Membranen im menschlichen Körper darstellt, muß ihre besondere Bedeutung für Resorption,

Speicherung und Metabolismus, insbesondere lipophiler Pharmaka angenommen werden.

Mit vorliegender Arbeit soll der Versuch gemacht werden, die Rolle der Lunge bei der Distribution und Speicherung einiger systemisch aufgenommener Wirkstoffe im menschlichen Körper näher zu bestimmen. Dazu werden Herzblut, Leber- und Lungengewebe von Leichen Vergifteter aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München gaschromatographisch auf ihren Gehalt an Diphenhydramin, Cyclobarbitol, Secobarbital und Hexobarbital untersucht und verglichen. Daraus soll auf die Bedeutung und Aussagekraft der Lunge als Sektionsasservat für die Toxikologie in der gerichtsmedizinischen Praxis geschlossen werden.

2. METHODIK

2.1. U n t e r s u c h u n g s g u t

Die Untersuchungen wurden an Asservaten des Instituts für Rechtsmedizin der Universität München vorgenommen, die im Laufe des Jahres 1981 bei der Obduktion von Vergiftungsfällen entnommen wurden. In der Regel wurden Herzblut, Leber und Lunge sichergestellt. In 2 Fällen wurde auf die Entnahme von Leber verzichtet. In 2 weiteren Fällen konnte wegen weit fortgeschrittener Leichenfäulnis kein Herzblut mehr gewonnen werden. Die Asservate wurden entweder sofort der Aufarbeitung zugeführt oder in der Kühlkammer des Institutes bis zur Verwendung eingefroren. Vor den quantitativen Untersuchungen wurden die Asservate mit

Hilfe des Massenspektrographen qualitativ auf Arzneistoffe untersucht.

2.2. A u f b e r e i t u n g

Zur Aufbereitung von Blut und Organen für die gaschromatographische Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen fand die Säulenextraktion mit XAD-2-Harz[®] und Extrelutsäulen Verwendung. Wie von Meyer (39) zeigte, ist diese Methodik hinsichtlich Ausbeute und Reproduzierbarkeit besonders günstig. Die von Machatka (37) festgestellte geringere Ausbeute mit XAD-2 bei Organextrakten konnte in eigenen Ausbeuteversuchen nicht bestätigt werden.

2.2.1. Extraktionsvorschrift für Diphenhydramin

2.2.1.1. Blut

zu 2 ml Blut wird der interne Standard gegeben (in der Regel 100 µl wässrige Orphenadrinlösung 10 mg%). Orphenadrin zeigt wegen seiner chemischen Ähnlichkeit zu Diphenhydramin ähnliches Verhalten bei Extraktion und Gaschromatographie und ist deshalb besonders geeignet. Je 0,5 ml Blut-Standard-Gemisch werden nun zusammen mit 0,5 ml Puffer pH 8,9 auf die Extraktionssäulen gegeben. Nach mindestens 15 min Aufziehen der Lösungen auf das Kieselgur wird mit 6 ml Extraktionsgemisch (Petroläther (40°C) + 3-Methylbutanol-1 im Verhältnis 95:5) eluiert. Die aufgefangene Lösung wird bei 30°C zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 200 µl Äthanol 96 % gelöst und zur Gaschromatographie eingesetzt. Es werden in jedem Fall 3-fach Proben in einem jeweils separaten Extraktionsgang hergestellt.

2.2.1.2. Organe

10 g Organ (Leber, Lunge) werden mit 10 ml Weinsäurepuffer pH 3,5 (hergestellt aus gesättigter Natriumtartratlösung, mit Natronlauge eingestellt) versetzt und homogenisiert. Kauert und von Meyer (31) zeigten, daß bei pH 3,5 aufgearbeitetes Gewebe die geringsten Arzneistoffverluste aufweist. Das Homogenisat wird zum Abtrennen der festen Bestandteile durch Nylongewebe gefiltert. Zu 2 ml des Filtrates wird interner Standard (in der Regel 100 µl wässrige Orphenadrinlösung 10 mg %) gegeben. Je 0,5 ml Filtrat-Standard-Gemisch werden auf ein Extrelutsäulchen gebracht. Zur pH-Einstellung kommen 0,5 ml Puffer pH 8,9 sowie 100 µl Ammoniakflüssigkeit 25 % hinzu. Nach 15 min Aufziehen auf das Kieselgur wird, wie unter 2.2.1.1. beschrieben, weiter verfahren. Nach diesem Schema wurden 4 der 5 Fälle bearbeitet. Durch begleitende Methodikversuche erwies es sich jedoch als günstiger, anstatt 10 g Organ und 10 ml Weinsäure nur 5 g Organ und 15 ml Weinsäure einzusetzen, weil dadurch die Herstellung von Filtraten erleichtert wurde.

2.2.2. Extraktionsverfahren für Barbiturate

2.2.2.1. Blut

zu 2 ml Blut wird interner Standard gegeben (in der Regel 100 µl Metohexital 10%ig). Je 0,5 davon werden auf ein Extrelutsäulchen gebracht; dazu je 0,5 ml Weinsäure pH 3,5. Nach 15 min Aufziehen wird mit 6 ml Ethylacetat-Diethyläther 1:1 eluiert. Weiter wurde wie unter 2.2.1.1. verfahren.

2.2.2.2. Organe

Aus 5 g Organ wird, wie unter 2.2.1.2. beschrieben, mit 15 ml

Weinsäurepuffer pH 3,5 ein Filtrat hergestellt. Zu 2 ml davon wird interner Standard gegeben (in der Regel 100 µl Methohexital 10%ig). Weiter wird wie unter 2.2.2.1. verfahren.

2.3 Gas chromatographie

Die gaschromatographische Untersuchung der Proben erfolgte mit dem Gerät 3830A der Firma Hewlett-Packard mit Stickstoffdetektor. Die Säulenfüllung war 3% OV17 Chromosorb 100/120 mesh. Es wurden jeweils ca 3 µl Probenmaterial in den GC gegeben. Die einzelnen Stoffe konnten anhand ihrer Retentionszeiten indentifiziert werden:

Orphenadrin	5,91 min	Cyclobarbitol	6.57
Diphenhydramin	5,57	Hexobarbitol	5,93
Methohexital	5,18	Secobarbitol	5,38

Interner Standard und zu bestimmender Wirkstoff dürfen sich in ihren Retentionszeiten nicht überschneiden. Zu achten ist weiter auf eine sofortige Bestimmung der Proben, da sich nach längerer Aufbewahrung Verfälschungen ergeben. So sind Barbituratlösungen nur bei einer Temperatur von ca. -20°C längere Zeit stabil (32).

Die gaschromatographischen Eigenschaften eines Stoffes, zum Beispiel die Absorption an das Phasenmaterial, sind bestimmend für die untere Grenze der Nachweisbarkeit (57). Bei Verwendung eines Stickstoffdetektors lassen sich zum Beispiel Diphenhydraminmengen bis zu unter 1 ng/ml nachweisen (12).

Anschließend sei ein Überblick über das GC-Programm gegeben:

TEMP 1	120
TIME 1	0
RATE	20

TEMP 2	280
TIME 2	10
INJ TEMP	250
FID TEMP	300
OVEN MAX	281
CHT SPD	0,5
ATTN 2	6
SLP SENS	0,1
AREA REJ -	
FLOW	20
STOP	15

2.4. Auswertungsverfahren

2.4.1. Grundlagen

Grundlage der quantitativen Auswertung von GC-Kurven ist die Tatsache, daß - relativ scharfe Peaks vorausgesetzt - die Peakhöhe des zu bestimmenden Stoffes im Verhältnis zu seinem internen Standard proportional seiner in der Probe enthaltenen Menge ist (4) (12). Die Zusetzung von internem Standard ermöglicht die Unabhängigkeit der Bestimmung von Faktoren wie Ausbeute, Probemenge ect., da von diesen Einflüssen sowohl Standard als auch zu bestimmende Substanz in gleichem Maße betroffen sind und somit das Verhältnis zwischen den Peakhöhen der beiden Substanzen stets gleich bleibt. Voraussetzung dafür aber ist das ähnliche Verhalten beider Stoffe gegenüber Extraktion und Gaschromatographie. Um aus dem Verhältnis von Standard zur zu messenden Substanz (Testsubstanz) quantitative Schlüsse ziehen zu können, ist die Ermittlung von Eichkurven bzw. Eichwerten erforderlich.

wurde folgendermaßen durchgeführt:

$Q_E \hat{=} 10 \text{ } \mu\text{g Testsubstanz} / 2 \text{ ml Blut bzw. Organfiltrat}$

$Q_T \hat{=} X \text{ } \mu\text{g Testsubstanz} / 2 \text{ ml Blut bzw. Organfiltrat}$

$$X = 10 \text{ } \mu\text{g} \frac{Q_T}{Q_E} / 2 \text{ ml Blut bzw. Organfiltrat}$$

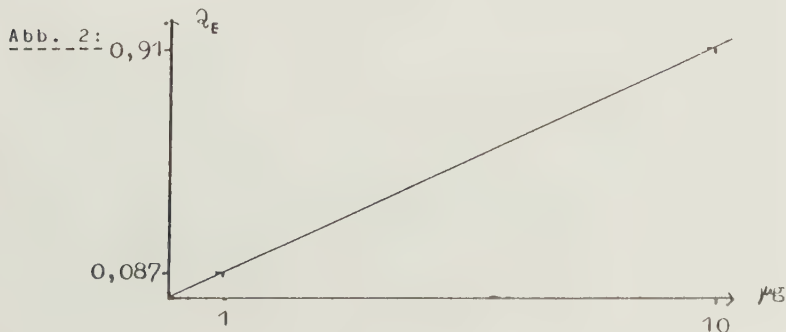
Es ist zu berücksichtigen, daß 2 ml Organfiltrat nur 0,5 ml reines Organ enthalten.

2.4.3. Eichkurven

2.4.3.1. Diphenhydramin

Ein Eichwert ist der Quotient Q_E aus den Peakhöhen einer Eichprobe, bei der die Menge sowohl des internen Standard als auch der zu messenden Substanz bekannt sind. Die Menge des internen Standard muß mit der in den Meßproben verwandten übereinstimmen.

Es wurden für Blut, Lunge und Leber je zwei Eichwerte ermittelt, und zwar einen für einen Diphenhydramingehalt von 1 μg und einen für einen Gehalt von 10 μg pro 2 ml Filtrat bzw. Blut. Die gefundenen Werte wurden in einer Graphik aufgetragen. Es ergaben sich für Blut, Leber und Lunge nahezu gleiche Eichwerte und Kurvenverläufe, so daß in Abb. 2 nur Blut aufgetragen ist.



Wie aus der Graphik ersichtlich, ergibt sich für Diphenhydramin für Blut und Organe angenähert eine Eichgerade. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Bilzer und Gundert - Remy (12) gut überein, die - allerdings mit einem anderen Extraktionsverfahren - eine direkte Proportionalität zwischen dem Verhältnis der Peakhöhen von Diphenhydramin und Orphenadrin einerseits und der eingesetzten Diphenhydraminmenge andererseits fanden.

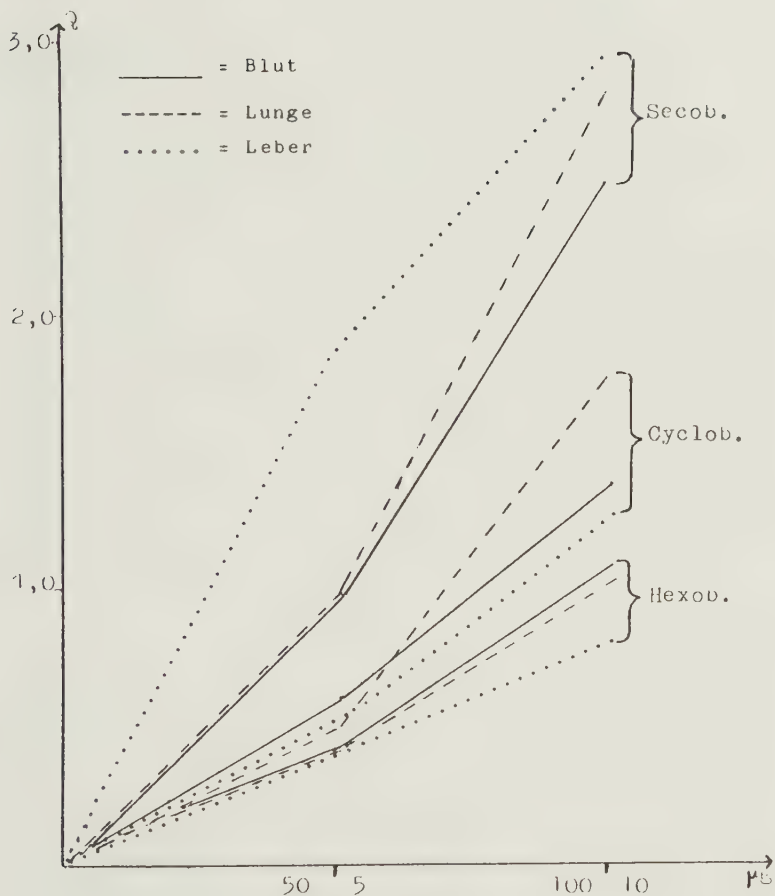
Zur Berechnung des Diphenhydramingehaltes in den Proben wurde der dem jeweiligen $Q_{T\text{am}}$ nächsten liegende Q_E verwendet.

2.4.3.2. Barbiturate

Zur Ermittlung der Eichwerte Q_E für Cyclobarbital, Secobarbital und Hexobarbital wurde von diesen Stoffen freies Leerblut bzw. Leerorgan verwendet und damit zwei Versuchsreihen durchgeführt. In der ersten Versuchsreihe wurden 50 μl Cyclobarbital bzw. Secobarbital 100 mg% ($\hat{=}$ 50 μg) bzw. 50 μl Hexobarbital 10% ($\hat{=}$ 5 mg), in der zweiten Versuchsreihe 100 μl Cyclobarbital bzw. Secobarbital 100 mg% ($\hat{=}$ 100 μg) bzw. 100 μl Hexobarbital 10 mg% ($\hat{=}$ 10 μg) zu 2 ml Blut bzw. Organfiltrat zugegeben und gemäß Vorschrift 2.2.2. aufgearbeitet. Es wurden wiederum jeweils Dreifach-Proben angefertigt und gemittelt. Die Ergebnisse sind in Abb. 3 graphisch dargestellt.

Wie aus der Abb. 3 ersichtlich ist, ergibt sich für die Barbiturate keine lineare Abhängigkeit zwischen dem Peakhöhenquotienten Q_E und der zugesetzten Testsubstanzmenge wie bei Diphenhydramin. Während für Hexobarbital annähernd Linearität besteht, zeigt sich für Secobarbital bereits eine überproportionale Zunahme von Q_E bei Verdoppelung der Testsubstanz. Ebenso unterschiedlich verhalten sich bei allen Stoffen die verschiedenen Substrate (Blut, Lunge, Leber). Aus dem Rahmen fällt der Wert für

Abb. 3:



50 μ g Secobarbital in der Leber. Dieser Wert wurde durch mehrfache Dreifachbestimmung jedoch bestätigt. Eine Erklärung für diese Abweichung kann nicht gegeben werden. Zur Berechnung der Konzentrationen fanden die dem jeweiligen Q_T am nächsten gelegenen Eichwerte Q_E Verwendung. Sie können aber auch aus der Graphik abgelesen werden.

2.5. Log APC_{Okt} und pka - Wert

Die Aufnahme, Verteilung im Körper und Ausscheidung eines Arzneimittels sind Prozesse, die alle auf der Passage des Wirkstoffes durch Zellmembranen mit ähnlichen Eigenschaften beruhen. Diese Membranen sind Lipid-Barrieren, die gegenüber unpolaren, lipophilen Arzneimitteln im allgemeinen permeabler sind als gegenüber ionisierten, hydrophilen Wirkstoffen. Deshalb darf eine starke Lipophilie eines Stoffes als wichtiger - wenn auch nicht einziger - Parameter für seine hohe Anreicherung in den Organen gelten.

Ein Maß für die Lipophilie ist der Verteilungskoeffizient zwischen Oktanol und Puffer pH 7,4, APC_{Okt} (aparent partition coefficient octanol-water), bzw. sein dekadischer Logarithmus $\log APC_{\text{Okt}}$. Eine Vorschrift zur Ermittlung der Werte für die betreffenden Substanzen wurde von Herrn Dr. v. Meyer, Institut für Rechtsmedizin der Universität München, freundlicherweise angegeben:

50 µg der Substanz werden in 0,8 ml Oktanol p.A. gelöst. Aus jeweils 1 µl der Lösung wird zweimal gaschromatographisch der Flächenwert der Substanz bestimmt. Nach Zusatz von 8 ml Phosphatpuffer pH 7,4 wird das Gemisch 10 min mechanisch geschüttelt und anschließend 5 min bei 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Aus der Oktanolphase wird zweimal jeweils 1 µl entnommen und gaschromatographisch der Flächenwert festgestellt. Aus der Differenz der Konzentration der Substanz in Oktanol vor und nach der Verteilung gegen Phosphatpuffer wird der Verteilungskoeffizient und dessen Logarithmus berechnet.

Werte, die nicht im Institut ermittelt wurden, wurden den Arbeiten von Hansch (27) bzw. Yih (59) entnommen. Es ergaben sich folgende $\log APC_{\text{Okt}}$: Diphenhydramin 3,27; Cyclobarbitol 1,77; Secobarbitol 1,97; Hexobarbitol 1,98;

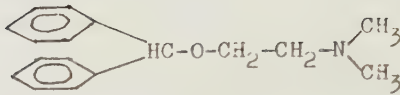
Das bedeutet, daß die lipophilste der untersuchten Substanzen, Diphenhydramin, sich 1860 mal besser in Oktanol als in Puffer pH 7,4 löst, die Barbiturate immerhin noch 59-, 93- und 95-mal besser. Alle Stoffe sind damit gut fettlöslich.

Von Bedeutung für die Löslichkeit eines Wirkstoffes ist der pka-Wert, der negative dekadische Logarithmus der Säurekonstanten K_a . Er ist ein Maß für die Azidität bzw. Basizität von in Wasser dissoziierenden Verbindungen. Aus dem pka-Wert läßt sich derjenige Anteil eines Stoffes bestimmen, der - bei einem gegebenen Gewebs-pH - in ionisierter Form oder aber undissoziiert vorliegt. Daraus lassen sich Rückschlüsse auf die Löslichkeit in polaren bzw. unpolaren Lösungsmitteln ziehen. So ist die Dissoziation einer Säure umso stärker, je kleiner der pka-Wert ist; bei einer Base steigt sie mit Größerwerden des Wertes. Im Folgenden soll das Verteilungsverhalten eines Wirkstoffes auch unter Berücksichtigung des pka-Wertes betrachtet werden.

3. UNTERSUCHUNGEN

3.1. D i p h e n h y d r a m i n

Diphenhydramin, das in Dragees als Chloridsalz vorliegt, ist ein Antihistaminikum und besitzt als β -Dimethyl-amino-äthylbenzhydryläther folgende Strukturformel:



Es hemmt die exsudative bzw. die bronchialspasmogene Histaminwirkung und besitzt außerdem ausgeprägte anticholinergische, antiemetische und vor allem sedierende Eigenschaften. Es wird deshalb häufig als rezeptfreies Schlafmittel verwendet.

Diphenhydramin ist eine Base mit einem p_{Ka} von 8,3. Der Verteilungskoeffizient logAPC_{okt} beträgt 3,27. Nach oraler Gabe wird es rasch resorbiert und nach 1 bis 4 Stunden treten maximale Plasmaspiegel auf. Die Plasma-proteinbindung beträgt 98 bis 99 %. Die Metabolisierung findet hauptsächlich in der Leber statt, zusätzlich jedoch in Niere und Lunge (50).

Obwohl die Toxizität des Diphenhydramin relativ gering ist, wurden doch schwere Vergiftungen und Todesfälle beschrieben (6) (9) (28). Insbesondere wird es seit der Einführung der Rezeptpflicht für bromhaltige Schlafmittel häufiger zu Suizidversuchen genutzt. Bei einer Einnahme bis 500 mg sind keine schwerwiegenden Schäden zu erwarten, es überwiegen bis etwa 700 mg Schläfrigkeit und Sedierung. Bei höheren Dosen kommt es jedoch zu Halluzinationen, Psychosen, Agitation, Tachikardie und Krämpfen, später zu Sopor oder Koma. Im allgemeinen klingen diese Erscheinungen binnen 24 bis 28 Stunden wieder ab. Als letale Dosis wird gewöhnlich eine Zufuhr von 40 mg Diphenhydramin pro kg Körpergewicht angegeben; Erwachsene überlebten aber auch höhere Dosen (5).

3.1.1. Untersuchungen in der Literatur

3.1.1.1. In-vitro- und Tierversuche

Untersuchungen über die Symptomatik und Therapie von Vergiftungen mit Diphenhydramin sind in der Literatur zahlreich anzutreffen (5). Seltener hingegen sind Arbeiten über die Verteilung und Anreicherung in Organen, insbesondere der Lunge.

Okumura (42) zeigte an der isolierten, perfundierten Rattenlunge, daß die Aufnahme von Diphenhydramin aus dem Perfusat in das Lungengewebe konzentrationsabhängig ist. So wurden bei einer Diphenhydraminkonzentration im Perfusat von 0,05 mmol 79 %, bei 0,2 mmol 74 %, bei 2 mmol dagegen nur 62 % von der Lunge aufgenommen. Bei sauren und neutralen Verbindungen fand sich dagegen keine Dosisabhängigkeit. Okumura zeigte, daß die Akumulation basischer Arzneistoffe in der Lunge mit ihren entsprechenden Verteilungskoeffizienten Chloroform/Puffer pH 7,4 korrelierte, allerdings nur für ionisierbare Verbindungen. Lipophile Verbindungen, die eine hohe Plasmaproteinbindung aufwiesen, wurden jedoch nicht an die Lunge gebunden. Aufgrund dieser Daten wird angenommen, daß eine kationische und eine lipophile Gruppe im Molekül für die Lungenanreicherung von Arzneistoffen erforderlich sind. Bei einer Änderung des pH-Wertes im Perfusat zum Alkalischen hin wurde bei basischen Wirkstoffen eine höhere Anreicherung gefunden.

In drei Arbeiten untersuchte Glatzko (20) (21) (22) Verteilung und Metabolismus von Diphenhydramin in verschiedenen Tieren. Nach subcutaner Verabreichung von 2 mg Diphenhydramin an Ratten zeigten sich nach 1 bis 2 Stunden maximale Konzentrationen in den Organen. Die bei weitem höchste Anreicherung fand sich in der Lunge, gefolgt von Milz, Niere, Gehirn und Leber. Weiter wurden die Gewebsspiegel nach oraler, intraperitonealer, subcutaner und intravenöser Applika-

tion von 0,5 mg Diphenhydramin pro 100 g Körpergewicht verglichen. Dabei ergaben sich nach 30 min Lungenspiegel von 0,6 mg/kg Diphenhydramin bei oraler und bis zu 13,7 mg nach intravenöser Verabreichung. Bei den parenteralen Verabreichungsformen zeigten sich jeweils die höchsten Anreicherungen in der Lunge, gefolgt von der Milz, während die Konzentrationen in der Leber nur unbedeutend waren. Bei oraler Gabe hingegen übertraf die Anreicherung in der Leber die in der Lunge sehr deutlich. Die selben Versuche beim Meerschweinchen durchgeführt, ergaben ebenfalls eine herausragende Stellung der Lunge in der Verteilung von Diphenhydramin. Auch nach oraler Gabe war die Anreicherung in der Lunge die bei weitem höchste. Allerdings wurden hier 1 mg/100 g Körpergewicht verabreicht und die Meerschweinchen erst nach 1 Stunde getötet. Alle Gewebesspiegel waren im Meerschweinchen 2 bis 3 mal höher als in der Ratte (20).

In einer zweiten Arbeit verabreichte Glatzko (21) 10 mg pro kg Körpergewicht subcutan und bestimmte auch 75 min die Organkonzentrationen. Auch hier reicherte sich Diphenhydramin deutlich in der Lunge an (62,2 mg/kg), während Leber (9,6 mg/kg) und Blut (0,7 mg/kg) nur relativ geringe Konzentrationen zeigten.

Ebenfalls Glatzko (22) verglich in einem in-vitro-Versuch die Fähigkeit von Organewebe, Diphenhydramin abzubauen. Es ergab sich für Ratten-, Meerschweinchen- und Kaninchenleber vor allen anderen Organen die jeweils größte metabolische Aktivität. Insgesamt zeigte sich eine von Spezies zu Spezies unterschiedliche Verteilung der Abbaufähigkeit von Diphenhydramin unter den einzelnen Organen. So ist die Rattenlunge nach der Leber das für den Abbau bedeutendste Organ, während in Kaninchen und Meerschweinchen die Rolle der Lunge eher untergeordnet zu sein scheint.

Die von Glatzko festgestellten Unterschiede in der Organ-

verteilung bei oraler Verabreichung von Diphenhydramin konnten von Franková nicht bestätigt (19) werden. Er gab im Rahmen einer vergleichenden Untersuchung von drei Antihistaminika 10 mg Diphenhydramin pro kg Körpergewicht per os an Ratten. Nach 1,5, 3, 6, bzw. 24 Stunden wurden die Tiere getötet und die Organspiegel gemessen. Die Lunge zeigte zu allen Zeiten die höchsten Anreicherungen, gefolgt von der Leber. Während nach 1,5 Stunden der Lungenspiegel noch wenig über dem der Leber lag, übertraf er nach 3 Stunden diesen beträchtlich. Die hohen Konzentrationen blieben bis zu 6 Stunden erhalten. Darin mag auch eine Erklärung für die von Glatzko beobachteten relativ niedrigen Lungenkonzentrationen nach oraler Verabreichung liegen, da in seinen Versuchen die Tiere bereits nach 30 min getötet wurden und dazu mit 0,5 mg pro 100 g wesentlich weniger Diphenhydramin gegeben wurde als von Franková.

In einer Studie über die Altersabhängigkeit der Pharmakologie von Antihistaminika in Ratten ermittelte Lee (33) auch Organspiegel von Lunge, Blut und Gehirn. Den Tieren wurde 50 mg pro kg Körpergewicht subcutan verabreicht und nach 30 min getötet. Die jüngeren Ratten zeigten eine wesentlich höhere Absorption und in Folge dessen auch wesentlich höhere Blut- (3,15 mg/l) und Lungenspiegel (64,4 mg/kg) als die älteren (Blut: 1,6 mg/kg; Lunge: 43,1 mg/kg). Die Konzentration in der Lunge lag auch deutlich über der im Gehirn. Die ebenfalls festgestellte niedrigere Letalität von älteren Tieren bei gleichen Dosen Diphenhydramin läßt sich aus der geringeren Absorption und Anreicherung im Gewebe ableiten.

3.1.1.2. Tödliche Vergiftungen am Menschen

Zwei Todesfälle in Folge von Diphenhydraminintoxikation wurden durch Aderjan (2) bekannt. Er bestimmte gaschromatographisch den Gehalt an Diphenhydramin in Blut und Organen. Dabei beschrieb er eine Monointoxikation mit außerordentlich hohen Gewebsspiegeln. Die Anreicherung war in der Lunge mit 460 mg/kg am höchsten, gefolgt von der Leber mit 260 mg/kg; im Herzblut befanden sich 50 mg/l, im Venenblut 19,7 mg/l. Diese Blutspiegel liegen etwa um das 200-fache über den therapeutischen! Daraus wird der kurze Ablauf der Intoxikation von nur zwei Stunden verständlich. Der zweite Todesfall war eine Mischintoxikation von ca. 1 g Diphenhydramin mit Cyclobarbitol und Alkohol. Die Verteilung in den Organen zeigt ein ähnliches Verhalten. So wies die Lunge eine Diphenhydraminkonzentration von 22,8 mg/kg, die Leber ca. 10 mg/kg, das Herzblut 5,8 mg/l und das Venenblut 5,8 mg/l auf. Das Cyclobarbitol lag nicht in tödlichen Konzentrationen vor.

Eine Monotoxikation mit Diphenhydramin wurde auch von Hausmann et al. (28) angegeben. Diese Vergiftung führte nach einer Zeit von 12 bis höchstens 17 Stunden zum Tode. Die gemessenen Gewebsspiegel bestätigen die höchste Ansammlung von Diphenhydramin in der Lunge (54,0 mg/kg); die Leber enthielt 33,7 mg/kg und das Plasma 5,0 mg/l. Auffällig zeigt sich hier die hohe Nierenkonzentration von 50,5 mg/kg. Zusätzlich wurde Lidocain in den Geweben gefunden, das aus therapeutischen Gründen gegeben wurde und ein ähnliches Verteilungsverhalten aufwies.

Wenn auch die Angaben in der Literatur über Lungenspiegel von Diphenhydramin nicht sehr zahlreich sind, so weisen sie doch, sowohl beim Tier als auch beim Menschen, auf eine besondere Affinität des Diphenhydramin zum Lungengewebe hin.

3.1.2. Eigene Untersuchungen

Während des Untersuchungszeitraumes konnten fünf Fälle mit Diphenhydraminanreicherungen im Sektionsgut gefunden werden. Herzblut, Lunge und Leber wurden wie unter Methodik beschrieben, aufgearbeitet und bestimmt. In Tab. 1 sind die gefundenen Konzentrationen aufgetragen. Des Weiteren sind eventuell zusätzlich aufgenommene Stoffe aufgeführt. In Tab. 2 sind die Verteilungskoeffizienten zwischen Lunge/Blut, Leber/Blut und Lunge/Leber aufgetragen, die einen Eindruck vom Verteilungsverhalten zwischen den untersuchten Organen geben sollen. Von Bedeutung sind auch die ebenfalls in Tab. 2 aufgeführten Todesursachen, da es sich nicht in jedem Fall um einen reinen Vergiftungstod handelte. Nähere Angaben zu den einzelnen Fällen können der Zusammenstellung der Sektionsprotokolle entnommen werden. Ebenfalls wurden - gesondert gekennzeichnet - die Fälle aus der Literatur in die Tabellen aufgenommen.

Leider sind unter den fünf untersuchten Fällen nur zwei, bei denen das Diphenhydramin in so hohen Dosen vorlag, daß auf eine zum Tode führende Wirkung geschlossen werden kann. Bei den übrigen Fällen ergaben sich Konzentrationen, die im therapeutischen Bereich oder nur unwesentlich darüber lagen. Die Spiegel in der Lunge lagen in jedem Fall deutlich über denen im Blut und zwar bis zum 7,2-fachen. Die von allen anderen Autoren gefundenen starken Anreicherungen in der Lunge gegenüber der Leber konnten jedoch erstaunlicherweise in keinem der Fälle festgestellt werden. Beim Fall GS565 handelte es sich um eine von starker Fäulnis befallene Leiche, so daß kein Herzblut mehr gewonnen werden konnte. Die Gewebsspiegel an Diphenhydramin waren sicher geeignet, für den Tod ursächlich zu sein. Der Leberspiegel übertraf den in der Lunge um mehr als das Doppelte. Dabei ist zu beachten, daß zusätzlich noch ein Benzodia-

Tab. 1:

Fall	Blut(mg/l	Lunge (mg/kg)	leber (mg/kg)	Sonstiges
GS 565	-	9,5	25,5	Cyclob., Hexob., Metaqua- lon, Meproamat, Carbromal Im Urin: 9 l/ml Diphenhyd.
GS 654	0,32	2,07	-	Ephedrin, Benzodiazepin, Im Urin: 12 g/mg Dipn.
GS 703	0,11	0,36	-	Im Urin: 4,2 g/mg
GS 839	2,53	8,5	13,5	Keine toxiKol. Untersuchung
GS1431	0,1	0,72	0,95	"
Lit. 2	50,0	460,0	260,0	MonoIntoxikation
Lit. 2	5,8	22,8	10,0	Cyclobarbital
Lit. 28	5,0	54,0	33,7	Lidocain

Tab. 2:

Fall	VK Lunge Blut	VK Leber Blut	VK Lunge Leber	Todesursachen
GS 565	-	-	0,4	Intoxikation
GS 654	6,5	-	-	Herz-Kreislaufversagen, In- Lungenentzündung durch In- toxikation
GS 703	3,3	-	-	Rückatmung aus Plastikvüte, Diphenhydraminaufnahme vor längerer Zeit
GS 839	3,4	5,3	0,6	Intoxikation, Aspiration von Erbrochenem
GS1431	7,2	9,5	0,8	Vergiftung oder Herzver- sagen
Lit. 2	9,2	5,2	1,8	Monotoxikation
Lit. 2	3,9	1,7	2,3	Mischintoxikation
Lit. 28	10,8	6,7	1,6	MonoIntoxikation

zepin- und ein Ephedrinderivat aufgenommen wurde, deren Gewebsspiegel aber nicht bestimmt wurden.

Im zweiten Fall mit hoher Dosierung, GS 839, lag ebenfalls bereits Leichenfäulnis vor. Die Leber war auch hier deutlich der Ort der stärksten Diphenhydraminanreicherung gefolgt von Lunge und Blut. Der Tod ist in diesem Fall durch Aspiration von erbrochenem Material eingetreten, so daß ein vorzeitiges Sistieren der Resorption und Verteilung von Diphenhydramin möglich ist.

In den drei anderen Fällen war Diphenhydramin nicht ursächlich für den Tod. Leider wurde in zwei Fällen keine Leber asserviert; so im Fall GS 654. Es handelte sich um eine Mischintoxikation von Cyclobarbitol, Hexobarbitol, Meprobamat, Metaqualon, Carbromal und Diphenhydramin. Die Barbituratkonzentration wäre alleine geeignet gewesen, den Tod herbeizuführen, die übrigen wirkten verstärkend. Diphenhydramin wurde ebenfalls in mehr als therapeutischer Dosis aufgenommen, allerdings bereits vor längerer Zeit, da im Mageninhalt nur geringe Mengen davon gefunden wurden, während die Urinkonzentration erstaunlich hoch war (9mg/l). Die Konzentration in der Lunge war 6,5-mal so hoch wie im Blut.

Auch im Fall GS 703 konnte keine Leber untersucht werden. Auch hier war die Anreicherung in der Lunge gegenüber dem Blut deutlich, jedoch geringer als im vorigen Fall. Außer Diphenhydramin konnte hier kein weiterer Wirkstoff nachgewiesen werden. Der Tod trat durch Rückatmung aus einer Plastiktüte und Stickstoffzufuhr ein, also nicht durch Diphenhydraminintoxikation. Daß der Tod eine weitere Anreicherung in der Lunge verhindert hat, ist nicht anzunehmen, da die Urinspiegel vermuten lassen, daß die maximalen Wirkstoffspiegel zum Todeszeitpunkt bereits mehrere Stunden überschritten waren.

Im Fall GS 1431 lagen nur therapeutische Dosen vor. Die Anreicherung in Lunge und Leber unterschied sich hier nur

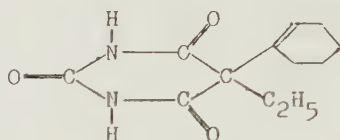
unwesentlich und überstieg deutlich die im Blut. Im Vergleich dazu weisen alle Angaben in der Literatur auf eine deutlichere Anreicherung in der Lunge hin, die in der Regel alle anderen Organe übersteigt. Dabei ist jedoch in Rechnung zu stellen, daß dabei jeweils extrem hohe Dosen aufgenommen wurden und es sich um Monointoxikationen handelten. Dies würde auch mit dem hohen $\log \text{APC}_{\text{okt}}$ von 3,27 gut übereinstimmen. Nichtsdestoweniger scheint, wie die eigenen Untersuchungen zeigen, die Lipophilie allein nicht geeignet, das Verteilungsverhalten von Diphenhydramin zu erklären.

3.2. Barbiturate

Die Derivate der Barbitursäure sind vielgebrauchte Schlafmittel und von großer toxikologischer Bedeutung. Die Wirkungsscharakteristik eines Barbitursäurederivates ist durch die Substitution der beiden Wasserstoffatome an C5, Substitution am Stickstoff oder Austausch des Carbonylsauerstoffs durch eine Schwefelgruppe variierbar. Die genannten Veränderungen und Substitutionen führen zu verschiedenen Barbituraten mit unterschiedlich starker Affinität zu unpolarem Milieu, d. h. mit unterschiedlich starker Lipophilie. Dabei gilt die allgemeine Regel, daß mit steigender Lipophilie der Wirkungseintritt schneller erfolgt, die Wirkungsdauer kürzer ist, die hypnotische Wirkungsstärke ausgeprägter ist und schließlich die Geschwindigkeit des metabolischen Abbaus zunimmt. So unterscheidet man zwischen ultra-kurzwirkenden, kurzwirkenden und langwirkenden Barbituraten. In dieser Arbeit wurden die Ge-

websspiegel von zwei kurzwirkenden (Cyclo-, Secobarbital) und einem ultrakurzwirkenden (Hexobarbital) untersucht.

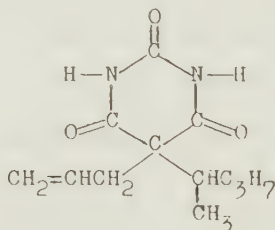
Cyclobarbital: (5-Äthylcyclo-hexyl-barbitursäure)



Cyclobarbital besitzt einen $\log A_{PC_{okt}}$ von 1,77 und einen pK_a von 7,65 und ist damit hinreichend lipophil, um eine Anreicherung in Membranen wahrscheinlich zu machen. Es ist zu 25 % an die Plasmaproteine gebunden (58).

Verwendung findet es häufig als Hypnotikum bei Einschlafstörungen. Die Toxizität beginnt bei einem Plasmaspiegel von ca. 10 mg/l während ab 20 mg/l bereits komatös-letale Zustände zu erwarten sind (45). Nach Moeschlin (40) ist für den unbehandelten Menschen die Aufnahme von 20 g Cyclobarbital tödlich. Clarke (14) dagegen gibt die minimale letale Dosis mit nur 2 g an. Die Werte variieren jedoch in der Literatur stark und müssen immer individuell betrachtet werden.

Secobarbital: (5-Allyliso-butyl-barbitursäure)

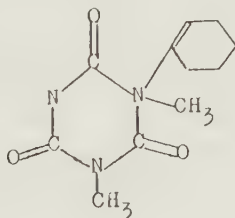


Seine sedierende bzw. hypnotische Wirkung wird in zahlreichen Präparaten genutzt. Ebenfalls wird ihm eine anästhesierende Wirkung zugeschrieben. Secobarbital ist mit einem $\log A_{PC_{okt}}$ von 1,97 etwas lipophiler als Cyclo-

barbital, was sich in seiner kürzeren Wirkungsdauer ausdrückt. Der pka beträgt 7,92. Es ist zu 44 % an Plasmaproteine gebunden.

Secobarbital hat eine nicht zu unterschätzende toxikologische Bedeutung. So wertete Finkle (17) 839 Vergiftungsfälle mit Secobarbital aus. Davon waren immerhin 26 mit letalem Ausgang. Als Letaldosis für den unbehandelten Menschen werden 5 - 10 g Secobarbital angegeben (40), als kleinste letale Dosis 2 g (41). Bei Plasmaspiegel von über 10 mg/l ist mit tödlichem Ausgang der Vergiftung zu rechnen (45).

Hexobarbital: (3-Methyl-5-methylcyclo-hexyl-barbitursäure).



Hexobarbital ist ein ultrakurzwirkendes Barbiturat und wird deshalb als Einschlafmittel verwendet. Das Natriumsalz findet als Kurznarkotikum i. v. Anwendung. Es besitzt einen $\log A_{PC_{okt}}$ von 1,98 und einen pka von 8,35. Es ist sehr lipophil und wandert deshalb schnell ins Fettgewebe ab. Die Plasmaproteinbindung liegt zwischen 40 und 50 %. Monointoxikationen mit Hexobarbital sind selten, meist in Form von Narkosezwischenfällen. Allerdings ist es auch häufig in Kombinationspräparaten vorhanden, die zu Suiziden genutzt werden. Die peroral letale Dosis wird mit immerhin 40 bis 45 g angegeben. (38). Ein Koma wird ab einem Plasmaspiegel von etwa 50 mg/l zu erwarten sein. Die Symptomatik ist bei allen Barbituratvergiftungen ähnlich. Sie setzen in Überdosis die Erregbarkeit des Atemzentrums herab, so daß der Tod als Folge einer Lähmung

des Atemzentrums, aber auch nach Kreislaufchock eintreten kann. Nach mehrtägiger Bewußtlosigkeit erfolgt der Tod vielfach durch Lungenentzündung. Nicht selten wird das Auftreten von Hautblasen beobachtet. Gelegentliche Todesursache ist auch eine primäre Gefäßschädigung mit Neigung zu Blutungen.

3.2.1. Untersuchungen in der Literatur

Da die Barbiturate eine herausragende Rolle in der forensischen Toxikologie spielen, sind Angaben in der Literatur über Organ- und vor allem Blutspiegel nicht selten. Bedeutend geringer aber ist die Zahl der Arbeiten, die auch die Lungenkonzentrationen miteinbeziehen. Für die in dieser Arbeit berücksichtigten Barbiturate kann nur für Secobarbital gesagt werden, daß umfangreichere Untersuchungen vorliegen.

3.2.1.1. In-vitro- und Tierversuche

Sperling (56) zeigte an lebenden Ratten und Meerschweinchen, daß die Barbituratanreicherungen in der Lunge bei hohen Dosen lang andauern. So konnte er 4 Stunden nach intraperitonealer Gabe noch 40 - 50 % der Ausgangskonzentrationen von Phenobarbital, Thiopental und Hexobarbital, bzw. 100 % bei Pentobarbital in der Lunge feststellen. Für Hexobarbital ergab sich für Ratte und Meerschweinchen ein ähnliches Verhalten. In vitro verhielt sich Hexobarbital zur Lunge ähnlich wie in vivo. Goldbaum und Smith (23) untersuchten die Proteinbindung von verschiedenen Barbituraten. Dabei zeigte sich, daß die stark gebundenen Barbiturate (Thiopental, Secobarbital und Pentobarbital) in den Organen höhere Anreiche-

rungen im Verhältnis zum Plasma aufweisen als die schwach gebundenen. Sie verabreichten am Kaninchen i. v. 50 mg eines Barbiturates, töteten nach 5 bzw. 50 Minuten je ein Kaninchen und bestimmten die Gewebsspiegel. Für die Lunge ergab sich nach 5 Minuten ein Secobarbitalspiegel von 102 mg/kg, nach 60 Minuten 46 mg/kg. Die Anreicherung in der Leber war mit 130 mg/kg nach 5 Minuten und mit 78 mg/kg nach 60 Minuten am höchsten. Im Blut wurden nach 60 Minuten 32 mg/l festgestellt. Die Anreicherung der anderen, nach dem selben Verfahren untersuchten Barbiturate (Barbital, Phenobarbital, Pentobarbital, Thiopental), zeigten nach 5 Minuten eine ähnliche Größenordnung, unabhängig von ihrer Lipophilie. Jedoch nach 60 Minuten waren bei den lipophileren (Secobarbital, Thiopental) die Konzentrationen wesentlich abgesunken, während sie bei dem am wenigsten lipophilen, dem Barbital, in allen Organen nahezu gleich geblieben waren. Der Ort höchster Anreicherung war bei allen Barbituraten die Leber.

Ebenfalls am Kaninchen ermittelte Somani (55) in seiner Arbeit zur Pharmakokinetik von Secobarbital die Gewebsspiegel. Nach i. v. Verabreichung von 15 mg Secobarbital pro kg Körpergewicht wurden die Anreicherungen in Geweben in Abhängigkeit von der Zeit betrachtet:

Todeszeit (min)	7,5	15	30	45	60	120
Lunge (mg/kg)	17,6	18,1	12,8	5,1	14,2	5,9
Leber	73,7	66,0	44,8	30,6	31,9	23,0
Blut	16,5	14,0	11,4	7,0	7,0	3,9

Die Leber zeigte wesentlich höhere Konzentrationen als die Lunge, deren Spiegel nur unbedeutend höher waren als die des Blutes. Deutlicher als bei anderen Organen zeigte sich in der Lunge ein Wiederanstieg der Secobarbitalkonzentrationen nach 1 Stunde. Die Autoren erklären die-

sen Anstieg mit einer Reabsorption des Secobarbitals aus dem Darm nach biliärer Exkretion. Es zeigte sich weiter, daß die zeitlichen Schwankungen der Lungenspiegel nur bei hohen Konzentrationen mit denen der Blutspiegel korrelieren.

3.2.1.2. Tödliche Vergiftungen am Menschen

Von Aderjan (2) wird über eine Mischintoxikation mit Diphenhydramin, Cyclobarbitol und Alkohol berichtet. Dabei wurde zwar der Tod durch Diphenhydramin herbeigeführt, doch zeigte Cyclobarbitol eine ähnliche Anreicherung in der Lunge, die mit 7,0 mg/kg deutlich über der der Leber mit 3,8 mg/kg gelegen war. Die Konzentration im Herzblut war mit 7.0 mg/l erstaunlicherweise über der in der Leber.

Ebenfalls durch Aderjan et. al. (1) wurden Blut- und Gewebskonzentrationen nach tödlicher Vergiftung mit 10 Vesparax-Tabletten bekannt. Im Fall 1, bei dem lediglich Vesparax aufgenommen wurde, wurden im Herzblut 8,3 mg/l, in der Lunge 16,7 mg/kg und in der Leber 25,6 mg/kg Secobarbitol aufgefunden. Die Brallobarbitalspiegel betrugen im Herzblut 16,6 mg/l, in der Lunge 14,6 mg/kg in der Leber 7,7 mg/kg. Im Fall 2 war zusätzlich Diazepam aufgenommen worden. Hier betrugen die Secobarbitalspiegel im Schenkelvenenblut 14,8 mg/l, in der Lunge 5,7 mg/kg und in der Leber 16,4 mg/kg. Die Brallobarbitalkonzentration betrug im Blut 7,3 mg/l, in der Lunge 2,9 mg/kg und in der Leber 6,6 mg/kg.

Cravey (43) berichtet von zwei Todesfällen mit Secobarbitol. Dabei lag die Secobarbitalkonzentration im Blut bei 28 mg/l bzw. 18 mg/l, in der Leber bei 63 mg/kg bzw. 98 mg/kg und in der Lunge bei 46 mg/kg bzw. 37 mg/kg. Umfangreiche Untersuchungen über die Gewebskonzentrationen von Barbituraten in Autopsiematerial von Vergifteten

stellte Robinson an (48). Die Anreicherungen von Amylobarbital, Butobarbital, Pentobarbital, Secobarbital und ihren Metaboliten in den Organen wurden gaschromatographisch bestimmt. Die Ergebnisse für Secobarbital sind in Tab. 3 aufgetragen. Die Mengen sind in mg/l bzw. mg/kg angegeben.

Tab. 3:

Fall	Blut	Leber	Lunge		Sonstiges
			links	rechts	
1	12	77	28	27	Monointoxikation
2	9	51	17	23	"
3	13	44	33	34	"
4	5	20	1	3	Amylobarbital
5	4	6	3	4	"
6	6	10	6	6	"
7	10	339	68	40	"
8	5	93	16	14	"
9	6	5	3	3	"
10	12	45	19	18	"
11	4	49	12	14	"
12	7	-	24	24	"
13	13	49	17	15	"
14	12	125	35	34	"
15	5	51	48	44	"
16	1	12	7	4	"
17	14	54	23	21	"
18	14	46	21	26	Barbital
19	6	74	21	7	Amylob., Phenob.

Die Spiegel der Lunge liegen in fast allen Konzentrationsbereichen und zum Teil deutlich über denen im Blut, ausgenommen Fall Nr. 9. Die Leber erreicht jedoch immer die höchste Anreicherung. In obiger Tabelle nicht aufgeführt sind die Konzentrationen im Leberblut, die in dieser Arbeit ebenfalls bestimmt wurden. Dabei zeigte das aus anderen Körperregionen entnommene Blut meist erheblich geringere Werte, was auf eine starke Aufnahmefähigkeit der Leber für Secobarbital hinweist. Diese niedrigen Blutspiegel von Secobarbital werden der hohen Lipophilie zugesprochen. Die Verteilung des Secobarbital auf die linke und rechte Lungenhälfte zeigte keinen signifikanten Unterschiede. Ebenso konnte kein Unterschied im Verteilungsverhalten bei einer Mischintoxikation im Vergleich zu einer Monointoxikation nachgewiesen werden. Bei Mischintoxikationen soll das Verhältnis der Secobarbitalkonzentration zur Konzentration der anderen aufgenommenen Stoffe wegen der hohen Metabolisierung von Seconal, nach Ansicht der Autoren, wertvolle Hinweise auf die Vergiftungszeit geben.

In einer zweiten ähnlichen Arbeit untersuchte Robinson (49) die Verteilung von Barbituraten, die mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen eingenommen wurden. Darunter waren auch zwölf Fälle, bei denen unter anderem auch Secobarbital aufgenommen wurde. Die Ergebnisse sind in Tab. 4 aufgeführt (in mg/l bzw. mg/kg). Die Leber zeigte wiederum bis auf die Fälle 9 und 10 die höchste Anreicherung. Im Fall 10 war die Konzentration in der Lunge deutlich über der der anderen Gewebe, was auf den Einfluß von Amitryptilin und Alkohol zurückzuführen sein könnte. Auffällig sind die niedrigen Lungenspiegel bei nur wenig verabreichtem oder bereits seit längerem aufgenommenen Secobarbital. Sie bewegen sich dann in Höhe der Blutkonzentration oder werden gar von dieser übertroffen. Die Autoren stellten eine Beeinflussung der Organver-

teilung der Barbiturate durch die zusätzlich aufgenommenen Stoffe fest, so wie auch eine umgekehrte Wirkung der Barbiturate vermutet wird.

Tab. 4:

Fall	Blut	Leber	Lunge		Sonstiges
			links	rechts	
1	5	17	9	5	Amylob., Methodon
2	10	19	8	12	Amylob., Methadon
3	2	6	4	3	Amylob., Methadon Pentob.,
4	35	190	98	44	Amylob., Methadon
5	5	11	-	5	"
6	3	3	3	3	Amylob., Methadon Pentob.,
7	4	21	10	6	Amylob., Diphhydro- codein,
8	2	9	3	2	Amylob., Morphin
9	4	4	3	4	Amylob., Propoxy- phen
10	14	76	112	81	Amylob., Amitryp- tilin,
11	6	58	38	37	Amylob., Cyclizin, Dipiparon
12	6	8	7	5	Amylob., Pentob., Methaqualon, Di- phenhydramin

3.2.2. Eigene Untersuchungen

Während des Untersuchungszeitraumes konnten sechs Fälle mit Barbituratanreicherungen im Sektionsgut gefunden werden. Dabei handelte es sich in fünf Fällen um Mischin-

toxikationen, in einem um eine Monointoxikation. Herzblut, Leber und Lunge wurden, wie unter Methodik beschrieben, aufgearbeitet und bestimmt.

In Tabelle 5 sind die gefundenen Konzentrationen aufgetragen; des weiteren sind die zusätzlich aufgenommenen Stoffe aufgeführt. In Tabelle 6 sind die Verteilungskoeffizienten zwischen Lunge/Blut, Leber/Blut und Lunge/Leber dargestellt, die einen Eindruck von den Verteilungsverhältnissen zwischen den untersuchten Organen geben sollen. Von Bedeutung sind die ebenfalls in Tabelle 6 aufgeführten Todesursachen, da es sich nicht in jedem Fall um eine reine Barbituratintoxikation handelte. Nähere Angaben zu den einzelnen Fällen können in der Zusammenstellung der Sektionsprotokolle entnommen werden.

Im Fall GS 654 handelte es sich um eine Mischintoxikation mit zahlreichen aufgenommenen Stoffen. Leider wurde keine Leber asserviert. Die Lungenspiegel von Hexo- und Cyclobarbitallagen nur unbedeutend über denen im Blut. Außerdem war die Hexobarbitalanreicherung nur sehr gering, also deutlich unter toxischen Konzentrationen. Eine Einflußnahme der zahlreichen zusätzlich aufgenommenen Stoffe ist auf jeden Fall zu vermuten. Zeigt doch Diphenhydramin in vielen Fällen eine deutliche Anreicherung in der Lunge; Metaqualon ist zudem sehr stark lipophil. Eine gegenseitige Verdrängung aus der Gewebsbindung könnte demnach die Verteilungsverhältnisse von Cyclo- und Hexobarbital stark modifizieren.

Fall GS 780 ist ebenfalls eine Mischintoxikation. Es zeigten sich sehr hohe Cyclobarbitalkonzentrationen, die mit Sicherheit tödliche Folgen hatten. Die Lunge war der Ort der höchsten Anreicherung, und zwar war diese hier doppelt so stark wie in der Leber. Das ebenfalls aufgenommene Secobarbital konnte sogar nur in der Lunge nachgewiesen werden, ebenso wie Amitryptilin und Promazin. So kann durch Amitryptilin offensichtlich eine Steigerung der Lungenkonzentration

Tab. 5:

Secobarbital

Fall	Blut (mg/l)	Lunge (mg/kg)	Leber (mg/kg)	Sonstiges
GS 780	-	15,5	-	Cyclob., Amitryptilin, Promazin, Benodiazepin
GS1092	20	26	67	Cyclob., Phenob.
GS1476	34	74	64	Cyclob. u. a.
GS1768	11	9	50	Brallob., Pentob., Pro- mazin, Etodroxizin,

Cyclobarbital

GS 654	51,5	62	-	Diphenhydramin, Hexob., Methaqualon, Carbromal,
GS 780	109	240	132	Secob., Amytryptilin, Promazin
GS1232	-	146	276	-
GS1476	39	90	60	Secob. u. a.

Hexobarbital

GS 654	3,5	4	-	Diphenhydramin, Cyclob., Methaqualon, Carbromal
--------	-----	---	---	--

Tab. 6:

Secobarbital

Fall	VK $\frac{\text{Lunge}}{\text{Blut}}$	VK $\frac{\text{Leber}}{\text{Blut}}$	VK $\frac{\text{Lunge}}{\text{Leber}}$	Todesursachen
GS1092	1,3	3,4	0,4	evtl. Rückatmung aus Plastiküte
GS1476	2,1	1,9	1,2	Barbituratintoxikation
GS1768	0,8	4,5	0,2	Barbituratintoxikation mit Promazin

Cyclobarbital

GS 654	1,2	-	-	Herz-Kreislaufversagen mit Barbituratintoxikation
GS 780	2,2	1,2	1,8	Cyclobarbituratintoxikation
GS1232	-	-	0,5	Cyclobarbituratintoxikation
GS1476	2,3	1,5	1,5	Barbituratintoxikation

Hexobarbital

GS 654	1,1	-	-	Herz-Kreislaufversagen mit Barbituratintoxikation
--------	-----	---	---	---

von Barbituraten hervorgerufen werden, wie von Robinson (49) vermutet wird. Das Phenotiazinderivat Promazin hat selbst eine hohe Affinität zur Lunge (25) (51), so daß ihm eher ein entgegengesetzter Effekt als dem Amitrytilin zugesprochen werden könnte.

Im Fall GS 1092 handelte es sich um eine Mischintoxikation mit drei Barbituraten. Die Secobarbitalkonzentration wurde bestimmt, wobei sich nur ein relativ niedriger Lungenspiegel, der nur unwesentlich über dem des Blutes lag, ergab. Eine 2,5-fache Anreicherung zeigte sich in der Leber. Diese niedrige Lungenkonzentration mag zum Teil auf den Einfluß der zusätzlich aufgenommenen Barbiturate zurückzuführen sein, obwohl Robison (48) feststellte, daß sich Barbiturate in ihrer Verteilung gegenseitig kaum beeinflussen. Mehr noch mag aber die Tatsache ursächlich sein, daß der Tod offensichtlich vor der vollständigen Resorption des Secobarbitals durch Rückatmung aus einer Plastiktüte eingetreten ist, was auch die Tablettenreste im Magen bestätigen.

Im Fall GS 1232 lag eine Monointoxikation mit Cyclobarbital vor, wobei wegen der bereits sehr starken Leichenfäulnis kein Herzblut mehr gewonnen werden konnte. Es zeigten sich sehr hohe Konzentrationen, wobei die Leberanreicherung die in der Lunge um fast das zweifache übertraf. Zum Todeszeitpunkt war die Resorption und Verteilung des Cyclobarbitals mit Sicherheit noch nicht abgeschlossen, da noch intakte Tabletten im Mageninhalt gefunden werden konnten. Dies mag zu der hohen Leberkonzentration beigetragen haben.

Eine ausgesprochene Mischintoxikation ist wieder GS 1476. Die Messung von Secobarbital und Cyclobarbital ergab bei beiden in etwa die gleiche Verteilung mit der höchsten Anreicherung in der Lunge und der geringsten im Blut. Es ist in diesem Fall durch die Vielzahl der zusätzlich aufgenommenen Stoffe naturgemäß schwierig, deren Einfluß auf

die Verteilung von Secobarbital und Cyclobarbital zu beurteilen. Ebenso mögen sich pathologische Substrate, wie die in diesem Fall vorgefundenen Organblutungen oder die beginnende Fettleber, auf die Distribution auswirken. Im Fall GS 1768, ebenfalls eine Mischintoxikation, zeigte die Lunge eine äußerst niedrige Secobarbitalkonzentration, die nur ein Fünftel der Leberkonzentration betrug und sogar unter der des Blutes lag. Als Erklärung dafür mag die zusätzliche Aufnahme von basischen Arzneistoffen wie Promazin gelten, von denen eine starke Anreicherung in der Lunge bekannt ist und dadurch ein gewisser Verdrängungseffekt aus der Gewebsbindung nicht ausgeschlossen werden kann. Des weiteren ergab der Sektionsbefund, daß diese Vergiftung relativ lange überlebt worden sein muß, so daß ein gewisser Effekt der Rückverteilung bereits eingesetzt haben mag.

Betrachtet man die Ergebnisse, so wird eine Abhängigkeit der Lungenanreicherung von der Lipophilie eines Barbiturates nicht unmittelbar deutlich. Zeigt doch das am wenigsten lipophile Cyclobarbital, sowohl bei den eigenen Untersuchungen, als auch bei dem Fall aus der Literatur, die höchsten Anreicherungen in der Lunge. Secobarbital wurde nur in seltenen Fällen in der Leber weniger gefunden als in der Lunge. Andererseits fand z. B. Cravey (15) bei einer Vergiftung mit Barbital, das mit einem $\log APC_{\text{okt}}$ von 0,65 nur wenig lipophil ist, eine deutliche Lungenanreicherung. Die Lipophilie allein ist also auch für die Barbiturate kein Kriterium, das Verteilungsverhalten zu erklären.

4. ANGABEN ZUR VORGESCHICHTE, DER SEKTIONSERGEBNISSE UND
DER CHEMISCHEN-TOXIKOLOGISCHEN ANALYTIK BEI TODESFÄLLEN
NACH ARZNEISTOFFAUFNAHME

Verwendete Abkürzungen:

GC	Gaschromatographie
DC	Dünnschichtchromatographie
MS	Massenspektograph
EI	Enzymatisch - Immunochemisch
RF	Röntgenfluoreszenz
SP	Spektrophotometrie

Unbekannte weibliche Leiche

Tox.-Nr.: 1505/81

GS.-Nr. 565/81

Sektion: 13.04.1981

Sektionsbefund: Weit fortgeschrittene Leichenfäulnis, keine anatomisch nachweisbare Todesursache, evtl. Vergiftung. Lungen sind beiderseits gehörig gelappt, an der Oberfläche von düsterroter Farbe.

Tox. Untersuchung:

Mageninhalt: DC: Diphenhydramin
GC: Diphenhydramin
RF: Kein Brom

Leber: DC: Basische stickstoffhaltige Substanz

Urin: DC: Substanz wie Diphenhydramin
GC: 12 mg Diphenhydramin/l Urin und ein Ephedrin-Derivat.

Beurteilung:

Es wurden Diphenhydramin, ein Ephedrin-Erivat, sowie ein

Benzodiazepin-Derivat aufgefunden. Diphenhydramin wurde in deutlich mehr als therapeutischer Dosis aufgenommen, so daß eine tödliche Intoxikation mit Diphenhydramin vorliegen kann.

Ergebnisse:

GC-Untersuchungen auf Diphenhydramin

Leber: 25,5 mg/kg

Lunge: 9,5 mg/kg

Sch. H., männl., geb. 03.10.1944

Tox.-Nr.: 1715/81

G.S.-Nr.: 654/81

Todeszeit: 30.04.1981 gegen 07.30 Uhr

Sektionsbefund: Tablettenverdächtige Substanzen in Magen und Zwölffingerdarm; Zeichen der Aspiration mit massiver Entzündung der Luftwege, beginnende Lungenentzündung in den Unterlappen beiderseits.

Nähere Umstände des Todes: Herr Sch. wurde am 29.04.1981 um 22.15 Uhr zuletzt lebend gesehen. Er wurde am 30.04.1981 gegen 12.00 Uhr tot in seinem Hotelzimmer aufgefunden.

Tox. Untersuchung:

-----Mageninhalt:

DC: 2 Barbiturate

MS: Hexobarbital und Cyclobarbital in hoher Konzentration, Meprobamat und Carbromal

CC: evtl. Diphenhydramin

-----Herzblut:

RF: 13 mg/l Brom

EI: Barbiturate

DC: barbiturähnliche Substanzen

MS: Cyclobarbital

GC: 0,3 mg/l Diphenhydramin

Urin:

EI: Barbiturate

DC: Barbiturate, Diphenhydramin und Metaboliten

MS: Cyclobarbital, Methaqualon, Meprobamat, Diphenhydramin

GC: 9 mg/l Diphenhydramin

Beurteilung:

Sch. nahm Cyclobarbital, Hexobarbital, Methaqualon, Meprobamat, Diphenhydramin und Carbromal auf. Die Barbituratkonzentration wäre für sich allein bereits geeignet gewesen, schwere Intoxikationserscheinungen und den Tod herbeizuführen. Diphenhydramin wurde längere Zeit vor dem Tod aufgenommen (wenig im Magen, viel im Urin), in mehr als therapeutischer Dosis. Barbituratwirkung evtl. durch die übrigen Bestandteile verstärkt. Tod durch Herz-Kreislaufversagen bzw. Lungenentzündung infolge Intoxikation mit den genannten Stoffen.

Ergebnisse:

GC-Untersuchungen auf Diphenhydramin

Blut: 0,32 mg/l

Lunge: 2,07 mg/kg

GC-Untersuchungen auf Cyclobarbital

Blut: 51,5 mg/l

Lunge: 62,0 mg/kg

GC-Untersuchungen auf Hexobarbital

Blut: 3,5 mg/l

Lunge: 4,0 mg/kg

St. J., männl. geb. 26.06.1947

Tox.- Nr.: 2010/81

G.S.-Nr.: 703/81

Todeszeit: 10.05.1981 (15.10 Uhr tot aufgefunden)

Sektion: 11.05.1981

Nähere Umstände des Todes: Herr St. wurde am 10.05.1981 gegen 15.10 Uhr tot aufgefunden. Er hatte eine Plastiktüte über den Kopf gestülpt und Stickstoff eingeleitet.

Sektionsbefund: Keine eindeutig nachweisbare Todesursache; Tod infolge Rückatmung infolge Luftabschluß und Stickstoffzufuhr möglich; akute passive Blutüberfüllung der Organe, insbesondere der Lungen.

Tox.-Untersuchung:

Mageninhalt: DC: o.B.

Herzblut: EI: o.B.

DC: o.B.

GC: 0,1 mg/l Diphenhydramin

Urin: EI: o.B.

DC: Diphenhydramin und Metaboliten

GC: 4,2 mg/l Diphenhydramin

Beurteilung:

Diphenhydraminaufnahme längere Zeit vor Todeseintritt. Blut- und Urinuntersuchungen weisen auf längere Zeit vor Todeseintritt hin. Maximaler Wirkspiegel im Blut bereits mehrere Stunden überschritten. Kausaler Zusammenhang zwischen Diphenhydramin und Tod jedoch nicht gegeben.

Ergebnisse:

GC-Untersuchung auf Diphenhydramin

Blut: 0,11 mg/l

Lunge: 0,36 mg/kg

E.W., männl., geb. 10.01.1948

Tox.-Nr.: 2041/81

G.S.-Nr.: 780/81

Todeszeit: 22.05.1981 zwischen 00.00 und 04.00 Uhr

Sektion: 25.05.1981

Nähere Umstände des Todes: Zuletzt lebend gesehen vom Hauseigentümer am Mittag des 19.05.1981. Aufgefunden in seiner Wohnung am 22.05.1981; ein Abschiedsbrief liegt vor.

Sektionsbefund: Auffinden tablettenverdächtiger Substanzen im Mageninhalt; Hirnvolumenvermehrung mit Zeichen von Hirndruck; akute, passive Blutüberfüllung der inneren Organe; beginnende Leichenfäulnis; Fettleber, Lungenödem.

Tox.-Untersuchung:

Mageninhalt: DC: Barbiturat, ein Phenothiazin-Derivat und eine weitere basische stickstoffhaltige Substanz

Blut: EI: Benzodiazepin-Derivate, Amphetamine, Barbiturate
DC: Barbiturate, mehrere basische, stickstoffhaltige Substanzen
MS: Cyclobarbitol

Gallenflüssigkeit: DC: o.B.

Urin: EI: Benzodiazepin-Derivate, Barbiturate, Phenothiazine, Amino-chlorbenzophenon
MS: Nikotin, Cyclobarbitol, Amitryptilin, Promazin, sowie Metaboliten von Barbituraten, möglicherweise Secobarb.

Beurteilung:

Vor Todeseintritt Aufnahme von Cyclobarbitol, möglicherweise Secobarbitol, Amitryptilin, Promazin sowie ein Benzodiazepin-Derivat. Zumindest das Phenothiazin-Derivat, Promazin und das Barbiturat wurden oral aufgenommen. Gaschro-

matographisch wurden Promazin und Amitryptilin lediglich in der Lunge gefunden. In der Leber waren diese Arzneistoffe nicht nachweisbar. Secobarbital war in Blut und Leber ebenfalls nicht nachweisbar.

Ergebnisse:

GC-Untersuchung auf Cyclobarbital

Blut: 109 mg/l

Lunge: 240 mg/kg

Leber: 132 mg/kg

GC-Untersuchung auf Secobarbital

Lunge: 15,5 mg/kg

Z.K., weibl., geb. 30.03.1954

Tox.-Nr.: -

G.S.-Nr.: 839/81

Todeszeit:

Sektion:

Nähere Umstände des Todes: Frau Z. wurde am 21.05.1981 zuletzt lebend gesehen und am 02.06.1981 tot im Keller aufgefunden. Abschiedszeiten lassen auf suizidale Absicht schließen.

Sektionsbefund: Tod durch Aspiration von Erbrochenem, insbesondere in der Lunge links; tablettenverdächtiges Material im Magen und Zwölffingerdarm; fortgeschrittene Leichenfäulnis.

Tox.-Untersuchung:

Keine toxikologische Untersuchung angeordnet.

Ergebnisse:

GC-Untersuchung auf Diphenhydramin

Blut: 2,53 mg/l
Leber: 13,5 mg/kg
Lunge: 8,46 mg/kg

T.C.M., weibl. geb. 29.06.1921

Tox.-Nr.: 2423/81

G.S.-Nr.: 1092/81

Todeszeit: 13.07.1981 gegen 22.00 Uhr

Sektion: 14.07.1981

Nähere Umstände des Todes: Gegen 03.35 Uhr am 14.07.1981 wurde die Leiche der T.C. aufgefunden. Sie hatte eine Plastiktüte über den Kopf gestülpt. Abschiedszeiten sind vorhanden.

Sektionsbefund: Stauungsblutungen in den Augenbindehäuten, z. T. deutlich überblähte Lungenbezirke, evtl. durch Rückatmung aus Plastiktüte; z. T. umschriebene Lungenödembezirke; tablettenverdächtige Substanzen im Zwölffingerdarm und oberen Dünndarm.

Tox.-Untersuchung:

Mageninhalt: DC: Barbiturate
Blut: EI: Barbiturate
DC: 3 Substanzen wie Barbiturate, Coffein
MS: Secobarbital, Cyclobarbital, Pheno-
barbital
Leber: DC: Barbiturat
Niere: DC: 2 Barbiturate
Urin: Urinmenge zu gering

Trinkglas: MS: Secobarbital, Cyclobarbital

Beurteilung:

Es wurde oral Secobarbital, Cyclobarbital und Phenobarbital aufgenommen. Die Konzentration bei Todeseintritt entspricht einer hohen therapeutischen Dosierung.

Ergebnisse:

GC-Untersuchung auf Secobarbital

Blut: 20 mg/l

Lunge: 26 mg/kg

Leber: 67 mg/kg

P.G., männl. geb. 23.07.1916

Tox.-Nr.: 2896/81

G.S.-Nr.: 1232/81

Todeszeit: ?

Sektion: 06.08.1981

Nähere Umstände des Todes: P. wurde am 31.07.1981, gegen 10.00 Uhr, zuletzt gesehen und am 05.08.1981 um 14.10 Uhr tot im Keller aufgefunden. P. hatte mehrmals Selbstmordabsichten geäußert.

Sektionsbefund: Weit fortgeschrittene Leichenfäulnis, intakte Tabletten im Magen. Lungengewebe gleichmäßig mit Fäulnisflüssigkeit durchtränkt.

Tox.-Untersuchung:

Mageninhalt: RF: 29 mg/l Brom

DC: Barbiturate in hoher Konzentration

Herzblut: MS: Cyclobarbital

Leber: DC: Barbiturate

Niere: DC: Barbiturat

Beurteilung:

P. ist an einer Intoxikation mit Cyclobarbital, das oral aufgenommen wurde, verstorben.

Ergebnisse:

GC-Untersuchung auf Cyclobarbital

Lunge: 146 mg/kg

Leber: 276 mg/kg

Sch. L., weibl., geb. 28.10.1905

Tox.-Nr.: -

G.S.-Nr.: 1431/81

Todeszeit: 13.09.1981 zwischen 12.00 und 21.00 Uhr

Sektion:

Sektionsbefund: Rechtsherzhypertrophie mit Lipomatosis cordis destruens rechts; Stauung der Leber; Bauchwassersucht.

Tox.-Untersuchung:

Wurde nicht angeordnet.

Beurteilung:

Todesursache anatomisch nicht nachweisbar, evtl. Vergiftungserscheinung oder Tod durch Rechtsherzversagen.

Ergebnisse:

GC-Untersuchung auf Diphenhydramin

Blut: 0,1 mg/l

Lunge: 0,72 mg/kg

Leber: 0,95 mg/kg

D.E., männl. geb. 29.08.1951

Tox.-Nr.: 4003/81

G.S.-Nr.: 1476/81

Todeszeit: 21.09.1981 um 10.20 Uhr tot aufgefunden

Sektion: 22.09.1981

Nähere Umstände des Todes: Beim Auffinden am 21.09.1981 fand die Ehefrau den handgeschriebenen Abschiedsbrief; die Leiche war bereits bläulich verfärbt. Am 19.09.1981 um 13.15 Uhr hat die Ehefrau die Wohnung verlassen. D. hatte Selbstmordabsichten geäußert.

Sektionsbefund: Auffinden von tablettenverdächtigen Substanzen im Magen und Zwölffingerdarm; akute, massive Blutung der inneren Organe, ausschließlich flüssiges Leichenblut; Zeichen von Hirndruck bei akuter Hirnvermehrung; beginnende Fettleber; wie gequollene Strukturen in der Speiseröhrenschleimhaut.

Tox.-Untersuchung:

Mageninhalt: MS: Promethazin, Chlorprotixen, Methylaminoantipyrin, Secobarbital Cyclobarbitol, Phenacetin, Propyphenazon

Blut: SP: Barbiturat

Beurteilung:

Tod durch die Aufnahme von Arzneistoffen, u. a. Barbiturate, in mehr als therapeutischer Dosierung. Bei der gaschromatographischen Untersuchung wurden nur in der Lunge Chlorprothixen und Promethazin aufgefunden.

Ergebnisse:

GC-Untersuchung auf Secobarbital

Blut: 34 mg/l

Leber: 64 mg/kg

Lunge: 74 mg/kg

GC-Untersuchung auf Cyclobarbital

Blut: 39 mg/l
Leber: 60 mg/kg
Lunge: 90 mg/kg

L.U., männl. geb. 20.02.1914

Tox.-Nr.: 3844/81

G.S.-Nr.: 1768/81

Todeszeit: 04.11.1981 23.32 Uhr

Sektion: 06.11.1981

Nähere Umstände des Todes: Es wurden in der Wohnung zahlreiche Medikamente, u. a. Psychopharmaka und starke Analgetika, aufgefunden. Die Aufnahme von 30 Tabletten Vesparax und 10 Tabletten Norkotral wurde vermutet.

Sektionsbefund: Tablettenverdächtige Substanzen im Magen und reichlich im Dünndarm. Verdacht auf Tablettenvergiftung.

Tox.-Untersuchung:

Mageninhalt: RF: 240 mg/l Brom
DC: Barbiturat und 2 basische, stickstoffhaltige Substanzen
MS: Secobarbital, Brallobarbital und Promazin
SP: 2,85 mg/l Barbiturat
Dünndarminhalt: SP: Barbiturate, deutlich weniger als im Magen
Blut: RF: 8,8 mg/l Brom
DC: mehrere Barbiturate und ein Phenothiazin-Derivat
MS: Pentobarbital, Brallobarbital, Cyclobarbital, Secobarbital und Etodroxizin

Leber: DC: 2 Barbiturate, 2 Phenothiazine
Niere: DC: 2 Barbiturate, 2 Phenothiazin-Derivate
Urin: RF: 29 mg/l Brom
DC: 2 Barbiturate, mehrere Phenothiazin-Derivate
Sp: 54 mg/l Barbiturat

Beurteilung:

Es wurden oral Brallobarbital, Secobarbital, Pentobarbital, Promazin und Etodroxizin aufgenommen und teilweise über den Urin wieder ausgeschieden. Tod unmittelbar durch Intoxikation mit Barbituraten und Promazin. Die Aufnahme muß mehrere Stunden vor dem Tod erfolgt sein.

Ergebnisse:

GC-Untersuchung auf Secobarbital

Blut: 11,2 mg/l
Leber: 50,0 mg/kg
Lunge: 9,2 mg/kg

5. DISKUSSION

Für die in dieser Arbeit untersuchten Vergiftungsfälle läßt sich folgendes feststellen. Für alle analysierten Wirkstoffe ergaben sich in der Lunge erhebliche Anreicherungen; sie überstiegen mit einer Ausnahme (GS 1768) die des Blutes. Höhere Konzentrationen als in der Leber ergaben sich dagegen nur bei den Barbituraten und auch hier nicht in allen Fällen. Unerwartet sind dabei die im Verhältnis zur Leber vergleichsweise niedrigen Lungenspiegel von Diphenhydramin, die auch im Gegensatz zur bisher veröffentlichten Literatur stehen. Das beobachtete, unterschiedliche Verteilungsverhalten desselben Wirkstoffes bei verschiedenen Vergiftungsfällen zwingt zu der Annahme, daß die Anreicherung von Pharmaka nicht einfachen Grundgesetzen gehorcht, sondern von einer Vielzahl von Parametern beeinflußt wird.

Pharmakologisch gesehen ist die Verteilung von Wirkstoffen und ihre Diffusion in das Lungengewebe hauptsächlich bestimmt durch ihre Lipidlöslichkeit, dem Verhältnis ihres pka zu Gewebs- bzw. Blut-pH, sowie der Fähigkeit zur Proteinbindung.

Die untersuchten vier Stoffe können alle als recht lipophil bezeichnet werden. Die Barbiturate reicherten sich - entsprechend ihrer Lipophilie - beträchtlich in der Lunge an, z. T. stärker als in der Leber. Als Ort der Bindung werden von verschiedenen Autoren (36) (47) die negativen Ladungen der Phospholipidmembranen und des Zellinneren angenommen. Nichtsdestoweniger reicherten sich selbst negativ geladene Barbiturate in der Lunge an. Eine direkte strenge Zuordnung von steigender Lipophilie und hoher Lungenkonzentration konnte jedoch nicht gesehen werden, obwohl - allerdings in vitro - Ludden (35) eine solche Abhängigkeit fand. So zeigte z. B. Cyclobarbital,

dessen $\log A_{P_{Okt}}$ von allen Barbituraten der niedrigste war, die höchsten Lungenspiegel, die hier bis zum zweifachen der Leberwerte reichten. Es wird angenommen, daß für die Anreicherung in der Lunge eine lipophile aber auch eine kationische Gruppe im Molekül vorhanden sein muß (42). Diese Voraussetzungen würde das Antihistaminikum Diphenhydramin erfüllen. Dennoch konnten bei den vorliegenden Fällen keine auffallende Lungenkonzentration gemessen werden; im Gegenteil lagen die Leberwerte etwas höher. Hier mag sich der starke first-pass-effect bemerkbar machen, den Diphenhydramin bei der Leberpassage erleidet, da bereits 50 % des Diphenhydramin in der Leber metabolisiert wird, bevor es die Zirkulation und damit die Lunge erreicht (3). Dieser Effekt mag bei besonders hohen aufgenommenen Dosen in den Hintergrund treten und damit den von Aderjan (2) gemessenen Lungenanreicherungen nicht widersprechen. Bei i. v.-Gabe hingegen wird der first-pass-effect umgangen und dadurch eine stärkere Anreicherung in der Lunge ermöglicht. Auswirkungen auf das Verteilungsverhalten von Wirkstoffen hat auch das Verhältnis von pK_a zu Gewebs- bzw. intrazellulärem pH. So gelangen nicht-ionisierte Substanzen durch einfache Diffusion in die Zellen, während ionisierte Anteile bereits an der Membran gebunden werden. In das Zellinnere gelangte Wirkstoffe werden nach der Ansicht von Post (47) innerhalb der Lysosomen, aufgrund des dort vorliegenden niedrigen pH-Wertes von 4,5, gebunden. Dieses Modell gilt für basische Stoffe, wobei vor allem starke Anreicherungen zu erwarten sind, wenn hohe Anteile ionisierter und nichtionisierter Substanz zugleich vorliegen. Mit einem pK_a von 9,00 mögen diese Voraussetzungen für die Base Diphenhydramin durchaus gegeben sein, so daß hohe Konzentrationen im Gewebe allgemein und in der Lunge im speziellen theoretisch denkbar wären. Dies wird durch unsere Ergebnisse durchaus bestätigt, da die Anreicherung in den Organen das bis zu zehnfache der Blutkonzentration betrug, wobei allerdings die Lunge gegenüber der Leber keine herausra-

gende Position einnahm. Dies steht jedoch nicht unbedingt im Gegensatz zu obiger Theorie.

Kommt das pH-Gefälle zwischen Plasma (pH 7,4) und dem Lungengewebe (pH 6,69) theoretisch der Diffusion des basischen Diphenhydramin zustatten, so müßte es gerade die Konzentration von sauren Anionen, wie den Barbituraten, in der Lunge verhindern. Die Literatur, wie auch unsere Seco- und Cyclobarbitol-Fälle, zeigten gerade das Gegenteil: die Lunge als Ort besonders hoher Barbituratspiegel. Effros et al. (16) führen diesen Widerspruch auf den zusätzlichen Einfluß von Lipophilie und Proteinbindung im extravaskulären Raum zurück. Ebenso hat nach Ansicht dieser Autoren der arterielle pH Einfluß auf die Barbituratkonzentration in der Lunge. So sind bei Azidose durchschnittlich höhere Lungenanreicherungen zu erwarten als bei Alkalose. Dies mag auch umgekehrt dem Rechtsmediziner erlauben, mit Hilfe der Barbiturat-Lungenkonzentration auf die Stoffwechsellaage zum Zeitpunkt des Todes zu schließen.

Der dritte wesentliche, die Verteilung von Wirkstoffen bestimmende pharmakologische Faktor ist die Proteinbindung. Die untersuchten Barbiturate sind von 25 % bis zu 50 % an die Plasmaproteine gebunden, vor allem an Albumin. Für Diphenhydramin wird gar eine Bindung von 99 % angenommen. Je höher die Lipophilie eines Pharmakons, desto höher auch seine Affinität zur Proteinbindung. Es kann davon ausgegangen werden, daß Arzneimittel, die sich an Plasmaproteine binden, auch an die Gewebsproteine gebunden werden, so daß auch hier ein Hinweis auf die gefundenen Organanreicherungen vorliegt. So hängt die Konzentration von Barbituraten im Gewebe in hohem Maße von der Fähigkeit zur Proteinbindung ab (24). Allerdings muß die Plasmaproteinbindung in gewisser Weise auch als limitierender Faktor für eine Anreicherung gesehen werden, da nur ungebundene Wirkstoffe die Membranen frei permeieren können. Weiter muß berücksichtigt werden, daß die Bindung von Wirk-

stoffen an Plasma- bzw. Gewebsproteine nur wenig selektiv ist, so daß Arzneistoffe mit ähnlichen physikochemischen Eigenschaften miteinander oder mit endogenen Substanzen um die Bindungsstellen konkurrieren können. Dadurch könnte bei Mischintoxikationen ein Wirkstoff aus dem Lungengewebe verdrängt werden, wenn zugleich andere mit großer Affinität zur Lunge aufgenommen wurden. Diese gegenseitigen Beeinflussungen müssen auch für unsere Ergebnisse vermutet werden, zumal es sich fast ausschließlich um Mischintoxikationen handelte. Einer versuchsmäßigen, quantitativen Untersuchung, zumal am Menschen, sind diese Wechselwirkungen nur schwer zugänglich. Nichtsdestoweniger muß mit Fehlinterpretationen von Lungenspiegeln, hervorgerufen durch kompetitive Verdrängung von Bindungsstellen durch andere Arzneimittel, gerechnet werden.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit, so fällt auf, daß sich für keinen der Stoffe eine eindeutige Beziehung zwischen den drei vorgenannten Parametern (Lipophilie, pka-Wert, Proteinbindung) und den Organanreicherungen im allgemeinen und den Lungenkonzentrationen im speziellen erkennen läßt. Dies führt zu der Annahme, daß für die Höhe des Lungenspiegels eines Medikamentes die obengenannten Eigenschaften zwar von Bedeutung sind, in vivo bzw. bei tödlichen Vergiftungen aber ein zusätzlicher starker Einfluß von einer Vielzahl externer Faktoren hinzukommt.

So ist die aufgenommene Dosis sicher nicht nur für die Höhe der Anreicherung im postmortalen Gewebe, sondern auch für die Verteilung unter den Organen wichtig. Dies kann aus unseren Diphenhydramin-Fällen abgeleitet werden, die alle vergleichsweise niedrige Anreicherungen aufweisen. Dort war die Lungenkonzentration stets niedriger als die Leberkonzentration, während bei den Fällen der Literatur (2) mit hoher Wirkstoffaufnahme das Umgekehrte der Fall war. Ähnliches beobachtete auch Somanl (55) bei Secobarbital in der Ratte, wo eine Korrelation zwischen Blut-

und Lungenspiegel nur bei hohen Dosen gesehen werden konnte. Als weiterer wichtiger Faktor für die Beurteilung von in Leichen gemessenen Wirkstoffspiegeln ist die Zeit zu berücksichtigen, die zwischen der Einnahme der Giftstoffe und der postmortalen Untersuchung verstrichen ist. Die Arbeit von Frankova (19) zeigt, daß die Zeit, die bei einer Diphenvergiftung zwischen Einnahme und Tod liegt, auch auf das Verhältnis von Lungenkonzentration zu anderen Organkonzentrationen Einfluß hat. Orzelek et al. (43) fanden, daß das Leber/Blut-Verhältnis der Secobarbitalkonzentrationen tatsächlich in Zusammenhang mit der Überlebenszeit von Vergiftungen steht. Diese Zusammenhänge werden auch von Robinson (48) für Secobarbital vermutet und mögen allgemein für alle Stoffe gelten. So zeigt unser Fall GS 1768, bei dem eine relativ lange Überlebenszeit angenommen wird, ausgesprochen niedrige Lungen- und relativ hohe Leberspiegel von Secobarbital, was auf Einflüsse wie Redistribution, Metabolismus und Exkretion zurückzuführen sein mag, die naturgemäß bei längerem Persistieren der Leberfunktionen stärker ausgeprägt sind. In diesem Sinne verwenden Pollak und Vycudilik (46) das Konzentrationsverhältnis von Cyclo- und Secobarbital in gewissen Organen zur Bestimmung der Vergiftungsdauer. Ob auch Lungenkonzentrationen in dieser Beziehung Aussagekraft haben, ist ungewiß, da Untersuchungen eine genaue Kenntnis der Überlebenszeiten voraussetzen, die in unseren Suizidfällen kaum zu eruieren war. Bei der Bestimmung von Gewebespiegeln ist zu bedenken, daß die Konzentrationsverhältnisse unter den Organen auch nach dem Todeseintritt noch Veränderungen erfahren können, wie die Arbeit von Parker et al (44) zeigt, der mit Secobarbital experimentierte. So wurde eine postmortale Absorption aus dem Rattenmagen gezeigt, die auch nach dem Tode noch Steigerungen in der Leberkonzentration hervorrief; für die Lunge dürfte diese Erscheinung aufgrund

des sistierenden Kreislaufs von geringer Bedeutung sein. Zuletzt sei noch auf die Möglichkeit des postmortalen Abbaus von Wirkstoffen in Leichen hingewiesen. Sie ist nach Ansicht von Schmidt (52) besonders bei den Barbituraten nicht zu unterschätzen. Insbesondere müssen die Einflüsse der Fäulnis auf die Wirkstoffe und ihren Abbau und damit ihre Organverteilung berücksichtigt werden. Auch unter unseren Fällen waren drei Leichen mit bereits weit fortgeschrittenen Fäulnisercheinungen. Auffällig war dabei, daß sowohl für Diphenhydramin, als auch für Secobarbital, das Verhältnis von Lungen- zu Leberkonzentration in den faulen Leichen weit mehr zu Gunsten der Leber ausfiel, als bei den übrigen. Dies mag auch auf einen unterschiedlichen Austrocknungs- und Konzentrationseffekt in Lunge und Leber, wie ihn Parker (44) annimmt, zurückzuführen sein. Eine statistische Signifikanz kann die obige Beobachtung jedoch nicht beanspruchen.

Die Vielzahl der oben aufgeführten Parameter, die die Organverteilung von Wirkstoffen und damit auch die Lungenanreicherung von Diphenhydramin, Cyclobarbitol, Secobarbital und Hexobarbital beeinflussen können, erschwert naturgemäß das Vorhaben, eindeutige Ursachen für die gemessenen Lungenspiegel zu benennen. Umgekehrt wird es deshalb auch dem Rechtsmediziner nur schwer möglich sein, aus den Lungenkonzentrationen Rückschlüsse auf Todesumstände zu ziehen, solange nur sehr wenige untersuchte Fälle zum Vergleich vorliegen. Problematisch ist - wie auch in unseren Fällen - die Tatsache, daß über die näheren Todesumstände, wie z. B. Todeszeitpunkt, meist nur sehr wenig bekannt ist, so daß vergleichende Betrachtungen der Ergebnisse verschiedener Fälle nur bedingt möglich und sinnvoll sind. Nichtsdestoweniger ergibt sich aus unseren Versuchen folgendes Facit:

Die zu Vergiftungszwecken aufgenommenen Stoffe reicherten

sich in den meisten Fällen mit hohen und höchsten Konzentrationen in der Lunge an. In einigen Fällen überstieg die Lungenkonzentration die aller anderen Gewebe. Das heißt, daß das Lungengewebe für quantitative, toxikologische Untersuchungen anderen Organen durchaus gleichwertig oder überlegen ist.

In einem Fall (GS 780) konnte der Wirkstoff Secobarbital ausschließlich in der Lunge nachgewiesen werden, so daß ihre Verwendung zur Analyse gerade bei in geringen Mengen aufgenommenen Pharmaka von Nutzen sein kann.

Abschließend kann festgestellt werden, daß die Lunge für forensisch-toxikologische Untersuchungen sinnvoll eingesetzt und damit ihre obligatorische Asservierung bei der Sektion zum Zweck des Giftnachweises empfohlen werden kann.

Um anhand des Lungenspiegels detaillierte Aussagen auch über die näheren Todesumstände machen zu können, wären allerdings weitere Untersuchungen, vor allem in Fällen, bei denen mehr über die Begleitumstände des Todes bekannt ist, erforderlich.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund ihrer besonderen Bedeutung für Physiologie und Stoffwechsel des menschlichen Organismus ist der Lunge auch ein großer Einfluß auf den Metabolismus und die Verteilung von in den Körper aufgenommenen Wirkstoffen zuzuschreiben. Trotzdem hat die Lunge als Asservat in der forensischen Toxikologie bisher kaum Eingang gefunden. Ebenso sind systematische Untersuchungen über die Anreicherung von Pharmaka in der Lunge in der Literatur nur relativ selten zu finden.

In dieser Arbeit wurde deshalb die Lunge - und im Vergleich dazu die Leber und das Blut - von Vergiftungsfällen aus dem Münchener Institut für Rechtsmedizin auf ihren Gehalt an Diphenhydramin, Cyclo-, Seco-, und Hexobarbital untersucht. Dazu wurden die Gewebe mit Hilfe der Extrelut-Säulenextraktion gaschromatographisch bestimmt. Anhand der Verteilungskoeffizienten Lunge/Blut, Lunge/Leber und Leber/Blut wurde die Stellung der Lunge als Anreicherungsart für obengenannte Stoffe dargestellt. Dabei zeigte sich keinerlei strenge Abhängigkeit der Wirkstoffanhäufung in der Lunge von den pharmakologischen Eigenschaften obiger Arzneimitteln wie Lipophilie, pka und Proteinbindung. Vielmehr müssen vor Beurteilung von Lungenanreicherungen - insbesondere in der Leiche - auch sekundäre Einflüsse auf den Organismus, wie aufgenommene Dosis, Überlebenszeit, Todeszeitpunkt und post-mortale Ab- und Umbauvorgänge berücksichtigt werden.

Im allgemeinen konnte eine im Verhältnis hohe bis sehr hohe Affinität aller untersuchten Wirkstoffe zum Lungengewebe festgestellt werden, die von Arzneimittel zu Arzneimittel, als auch von Fall zu Fall unterschiedliche Ausprägung aufwies. Grundsätzlich kann die Lunge als Asservat für die forensische Toxikologie empfohlen werden. Für genauere Aussagen über die Todesumstände anhand der Lungenspiegel wären weitergehende Untersuchungen nötig.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Aderjan R., Barz J., Bösche R., Schmidt G.,
 Ärztliches Fehlverhalten bei Vergiftungen von
 Tablettenabhängigen mit Vesparax
 Vortrag auf dem 12. Kongreß d. Intern. Akad.
 für Gerichts- und Sozialmedizin
 Wien, 17. - 22. Mai 1982

- (2) Aderjan R., Bösche J., Schmidt G.,
 Vergiftungen mit Diphenhydramin
 Rechtsmed. 88, 263 - 70, (1982)

- (3) Albert K., Hallmark M., Sakmar E., Weidler D.,
 Wagner J.,
 Pharmacokinetics of Diphenhydramin in Man
 J. Pharmacokin. Biopharm., 3,3, 159 - 70, (1975)

- (4) Albert K., Sakmar E., Morais J. et al.
 Determination of Diphenhydramin in Plasma by
 Gaschromatography
 Res. Com. Chem. Path. Pharmacol. 7 (1), 95 -103,
 1974

- (5) Altdorfer R.
 Vergiftungen mit Diphenhydramin
 Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS), 70, 711 - 16,
 1981

- (6) Backer R., Pisano P., Sopher I.,
 Diphenhydramin Suicide - Case Report
 J. Anal. Toxicol., 1, 227 - 28, 1977

- (7) Bakhle Y.,
 Conversion of Angiotensin I to Angiotensin II
 Cellfree-Extracts of Dog Lung
 Nature, Vol, 220, 919, 1968

- (8) Bakhle Y., Vane J.,
 Pharmacokinetic Function of the Pulmonary
 Circulation
 Physiol. Rev., Vol 54, 4, 1007 - 45, 1975
- (9) Baselt R. C.
 Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man
 Centrally Acting Drugs, Vol 1,
 Biomedical Publ., Canton/Connecticut, p 267,
 1978
- (10) Bend J., Hook G., Easterling R., Gram T., Fouts J.,
 A Comparative Study of the Hepatic and Pulmonary
 Microsomal Mixed-Funktion Oxidase Systems in the
 Rabbit
 J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol 183, 1, 206 - 17
 1972
- (11) Bennett A.
 The Metabolism fo Histamine by Guinea Pig and
 Rat Lung in vitro
 Brit. J. Pharmacol., Vol 24, 147 - 55, 1965
- (12) Bilzer W., Gundert-Remy U.
 Determination of Nanogram Quantities of Diphen-
 hydramin and Orphenadrin in Human Plasma Using
 Gasliquid Chromatographie
 Eur. J. Clin. Pharmacol, 6, 268 - 70, 1973
- (13) Brandenburger-Brown E.A.
 The Localisation, Metaolism and Effects of Drugs
 and Toxicants in Lung
 Drug Metabol. Rev., 3, 33 - 87, 1974
- (14) Clarke
 zitiert bei Graf E., Preuß P.,
 Gadamers Lehrbuch der chem. Toxikologie und
 Anleitung zur Ausmittlung der Gifte
 I / 2, 1979

- (15) Cravey R.
Persönliche Mitteilung in Baselt R.C.
Concentration of Toxic Drugs and Chemicals in Man
Vol 1, Biomedical Publications, Canton, 238 - 249,
1978
- (16) Effros R., Corbeil Nr., Chinard F.,
Arterial pH and Distribution of Barbiturates
between Pulmonary Tissue and Blood
J. Appl. Physiol., 33, 656 - 64, 1972
- (17) Finkle B.
Ubiquitous Reds: A Local Perspective on Seco-
barbital Abuse
Clin. Toxicol, 4 (2), 253 - 64, 1971
- (18) Forster B., Ropohl D.,
Rechtsmedizin
3. Aufl., 201, Stuttgart 1982
- (19) Francova V.,
Verteilung und Ausscheidung von Mebrophenhydramin
bei Ratten
Arzneim.-Forschung, 12, 709 - 11, 1962
- (20) Glatzko A., Dill W.,
Biochemical Studies on Diphenhydramin (Benadryl)
II. Distribution in Tissues and Urinary Excretion
J. Biol. Chem., 179, 403 - 408, 1949
- (21) Glatzko A., McGinty D., Dill W., Wilson M., Ward C.
Biochemical Studies on Diphenhydramin (Benadryl)
III. Application of Radioactiv Carbon to Metabolic
Studies of Benadryl
J. Biol. Chem., 179, 409 - 416, 1949

- (22) Glatzko A., Dill W.,
Biochemical Studies on Diphenhydramin (Benadryl)
IV. Degradation of Benadryl by Tissue Enzymes
J. Biol. Chem., 179, 417 - 421, 1949
- (23) Goldbaum L., Smith P.,
Interaction of Barbiturates with Serum Albumine
and its Possible Reaction to their Disposition
and Pharmacological Action
J. Pharmacol. Exp. Therap., 111, 197, 1954
- (24) Goodman and Gilman's
The Pharmacological Basis of Therapeutics
6. Edition, p 116, New York, Toronto, London
- (25) Gotthelf B., Karczmar A.,
Distribution of Intravenously Administered Chlor-
promazine in Cat Tissues
Int. J. Neuropharmacol., 2, 39 - 49, 1963
- (26) Gram T., Litterst C., Minnaugh E.
Enzymatic Conjugation of foreign chemical Compounds
by Rabbit Lung and Liver
Drug. Metab. Disp., Vol 2, Nr. 3, 254 - 258, 1974
- (27) Hansch C., Leo A.,
Substituent Constants for Correlation Analysis in
Chemistry and Biology
J. Wiley and Sons, New York, 1979
- (28) Hausmann E., Wewer H., Wellhöner H., Weller J.
Lethal Intoxication with Diphenhydramin
Arch. Toxicol., 53, 33 - 39, 1983
- (29) Heinemann H., Fishman A.
Nonrespiratory Functions of Mammalian Lung
Am. Physiol. Soc., Vol 49, 1, 1962

- (30) Hook G., Bend J., Hoel D., Fouts L., Gram T.
Preperation of Lung Microsomes and a Compari-
son of the Distribution of Enzymes between
Subcellular Fractions of Rabbit Lung and Liver
J. Pharm. Exp. Ther., Vol 182, Nr. 3, 474 - 90,
1972
- (31) Kauert G., v. Meyer L., Drasch G.,
Diafiltration - Ein Isolierungsverfahren zur
Erzielung hoher Arzneistoffausbeuten aus Blut-
und Organproben
Dt. Apoth. Ztg., 122, 1472 - 1474, 1982
- (32) Leach H.
The Determination of Barbiturates and some
related Drugs by Gaschromatography
Clin. Chim. Acta, 20, 195 - 203, 1968
- (33) Lee C.
Comparative Pharmacologic Responses to Anti-
histamines in Newborn and Young Rats
Toxicol. Appl. Pharmacol., 8, 210 - 217, 1966
- (34) Litterst C., Minmaugh E., Reagen R., Gram T.
Comparison of in vitro Drug Metabolism by
Lung, Liver and Kidney of several common La-
boratory Species
Am. Soc. Pharmacol, Exp. Ther., Vol 3, No 4,
259 - 265, 1975
- (35) Ludden T., Schanker L., Laumann R.
Binding of Organic Compounds to Rat Liver and
Lung
Drug. Metab. Disp., 4, 8 - 16, 1976
- (36) Lüllmann H., Lüllmann-Rauch R., Wassermann O.
Drug Induced Phospholipidosis
Crit. Rev. Toxicol., 4, 185, 1975

- (37) Machatka G., Vycudilik W.
Adsorptionsverfahren zur Bestimmung von Arzneimitteln in biologischem Material
Z. F. Rechtsmedizin, 74, 43 - 46, 1974
- (38) Mathew H.
Acute Barbiturat Pisening
Excerpta Medica, Amsterdam
- (39) v. Meyer L., Drasch G.
Zur Verwendung von Flüssig-Fest-Elutionsverfahren bei der chemisch toxikologischen Untersuchung
Beitr. Gerichtl. Med., 36, 451, 1978
- (40) Moeschlin S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen
Stuttgart 1972, Thieme
- (41) Nyogi S.
zitiert bei: Graf E., Preuß P.
Gadamers Lehrbuch der chem. Toxikologie und Anleitung zur Ausmittelung der Gifte
I / 2, 1979
- (42) Okumura K., Yoshida H., Hovi R.
Tissue Distribution and Metabolism of Drugs
III Accumulation of Drugs by the Isolated Perfused Rat Lung
J. Pharm. Dyn. 1, 230 - 237 1978
- (43) Orzelek R., Wolen R., Forney R.
The Effect of Time of Death on Extravascular Tissue/Blood Secobarbital Concentration Ratios in the Rat
For. Sci., 24/3, 555 - 560, 1979
- (44) Parker J., Winek C., Shanor S.
Post-mortem Changes in Tissue Levels of Secobarbital
Clin. Toxicol., 4 (2), 265 - 272, 1971

- (45) Pentz R., Strubelt O., Gebhoff C.
Therapeutische, toxische und letale Arzneimittelkonzentrationen im menschlichen Plasma
Dt. Ärzteblatt, 43, 2815 - 20, 1979
- (46) Pollak S., Vycudilik W.
Das Mengenverhältnis der Komponenten eines Zweiphasenschlafmittels in Abhängigkeit von der Vergiftungsdauer
Z. Rechtsmedizin, 78, 167 - 171, 1976
- (47) Post C.
Studies on the Pharmacocinetic Function of the Lung with Special Reference to Lidocain
Clin. Pharm. and Anesthesiol., 25, 3 - 47, 1979
- (48) Robinson A., McDowall R.
The Distribution of Amylobarbitone, Butobarbitone Pentobarbitone and Quinalbarbitone and the Hydroxylated Metabolites in Man
J. Pharm. Pharmacol., 31, 357 - 365, 1979
- (49) Robinson A., McDowall R.
The Human Distribution of some Barbiturate Sedatives in Combination with Miscellaneous CNS-Active Drugs
For. sci. intern., 14, 9 - 22, 1979
- (50) Saller R., Berger T., Ulmer E.,
Praktische Pharmakologie - Eigenschaften gebräuchlicher Medikamente
1. Aufl., S 130, Stuttgart 1979
- (51) Salzmann N., Brodie B.
Physiological Disposition and Fate of Chlorpromazine and a Method for its Estimation in Biological Material
J. Pharmacol. Exp. Ther., 118, 46 - 54, 1956

- (52) Schmidt G.
Der intravitale und postmortale Abbau von
Barbituraten
Arch. Toxicol., 17, 93, 1958/59
- (53) Schmidt R., Thews O.
Physiologie des Menschen
17. Aufl., S 474, Stuttgart 1976, Thieme
- (54) Schmidt R., Thews O.
Physiologie des Menschen
17. Aufl., S 416, Stuttgart 1976, Thieme
- (55) Somani S., McDonald R., Schumacher D.
Pharmacocinetics of Secobarbital
Arch. int. Pharmacodyn., 215, 301 - 317, 1975
- (56) Sperling F., Markus W.
Half-Life of four Barbiturates in Rat and
Guinea-Pig Lungs in vivo and in vitro
Fed. Proc., 29, 743, 1970
- (57) Vycudilik W.
Der Nachweis von Barbituraten in biologischem
Material
Beitr. ger. Med., 35, 213 - 220, 1977
- (58) Wirth W., Gloxhuber C.
Toxikologie
3. Aufl., S 249, Stuttgart 1981, Thieme
- (59) Yih T., Boxman A., v. Rossum M.
Pharmacocinetics of a Number of cyclic
substituted Barbiturates in the intact Rat
and the isolated perfused Rat Liver
Eur. J. Drug Metab. Pharmacocin., 2, 103 - 109,
1978

LEBENS LAUF

=====

Karl Probst

geboren am 06.05.1958 in Bad Tölz

Eltern: Karl und Annemarie Probst, geb. Buchberger

1964 - 1969:	Volksschule in Fleck und Lenggries
1969 - 1978:	math.-nat. Gymnasium in Bad Tölz
1978:	Reifeprüfung
1978 - 1984:	Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
1979:	Naturwissenschaftliche (zahnärztliche) Vorprüfung in München
1981:	Zahnärztliche Vorprüfung in München
Sept. 1981 - 1985:	Anfertigung der vorliegenden Arbeit am Institut für Rechtsmedizin der Universität bei Dr. L. v. Meyer
22.01.1984:	Staatsexamen in Zahnheilkunde
28.02.1984:	Approbation als Zahnarzt

